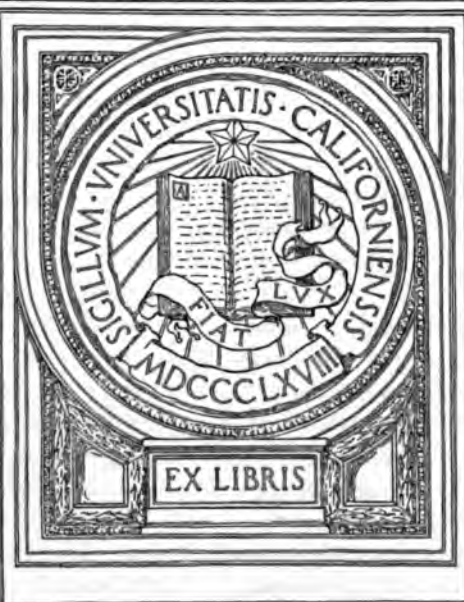



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

SIEBENUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT 19 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 4 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1896.

Inhalt des siebenunddreissigsten Bandes.

Erstes Heft
(ausgegeben am 30. December 1895).

Zweites und drittes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 2. Juni 1896).

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 25. Juni 1896).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 14. Juli 1896.)

I.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie und der II. med. Klinik der Wiener Universität.

Ueber die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere.

Von

Dr. **Arthur Biedl** und Dr. **Rudolf Kraus**

Assistent am Institute für experimentelle Pathologie. Aspirant der II. med. Klinik.

Ob die ins Blut eingedrungenen und darin circulirenden Mikroorganismen durch die Niere ausgeschieden werden, nach welcher Zeit dies geschieht, unter welchen physiologischen Bedingungen die Ausscheidung vor sich geht, oder ob irgend welche pathologische Zustände, vielleicht anatomisch nachweisbare Veränderungen der Niere hierzu nothwendig wären, sind Fragen von grosser Bedeutung. Diese Fragen können allgemein auch so gefasst werden, ob die Niere im Zustande der Norm ein vollkommenes Filter darstelle oder ob sie auch für geformte im Blut vorhandene Elemente durchlässig sei.

Diesbezüglich hat man schon vor längerer Zeit durch experimentelle Untersuchungen festzustellen versucht, ob ungelöste, im Blut vorhandene, mikroskopisch nachweisbare Partikelchen (Zinnober, Tusche, Fett) durch die Niere ausgeschieden werden.

Die Resultate ergaben mit ziemlicher Uebereinstimmung, dass die Niere geformte, fremde, im Blute vorhandene Elemente durchtreten lasse.

Ponfick[1])*), A. Hofmann[2]), Langerhans[3]) haben schon im Jahre 1869 die Ausscheidungsverhältnisse nach intravenöser Zinnoberinjection studirt und constatiren, dass die Zinnoberkörnchen im interstitiellen Gewebe der Niere ausserhalb der Glomeruli zu finden sind, während der Harn frei von denselben ist.

F. Hofmann[4]), Röhrig[5]), Maas[6]), Wiener[7]) fanden bei ihren Untersuchungen über Fettausscheidung, dass die Gefässwände

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

der Niere im normalen Zustand für Fetttröpfchen permeabel sind. Maas und Wiener konnten Fett im normalen Harn theils experimentell, theils klinisch bei gesunder Niere nachweisen. Rütimeyer[8]) hat nach intravenöser Zinnoberinjection bei 5 Fröschen 4 mal im Harn Zinnoberkörnchen, nach intravenöser Fettinjection bei 2 Hunden im Harn nachzuweisen vermocht.

Theils auf diese Versuche, theils auf speculative Erwägungen gestützt, schliesst Cohnheim[9]), dass nicht blos die gelösten Bestandtheile des Blutes, sondern auch etliche ungelöste harnfähig sind, und letztere im Harn gesunder Nieren auftreten, „wenn und weil sie im Blute vorhanden sind".

Die weiteren Details nach dem Zeitpunkte, Ort und Art der Ausscheidung fanden wenig Beachtung.

Als die Lehre von der ätiologischen und pathologischen Bedeutung der Mikroorganismen zur Geltung kam, haben sich die Pathologen mit der Frage beschäftigt, ob sich der Organismus der eingedrungenen Mikroorganismen mittels Ausscheidung durch die Nieren befreien könne. Hierdurch gewann man weitere Gesichtspunkte, und von nun ab erfuhr die Frage eine eingehendere Bearbeitung.

Den Uebergang vom Studium der Elimination der leblosen Partikelchen zum Studium der lebenden Elemente, bilden die Untersuchungen von Grawitz[10]), welcher mit Schimmelpilzsporen gearbeitet hat. Grawitz hat nach intravenöser Sporeninjection im Harn von Hunden in allen Fällen in den ersten 24 Stunden nach der Injection ausnahmslos, von da ab in 48 Stunden spärlicher, und später ganz vereinzelte Pilzelemente nachweisen können.

Da im Harn keine Blutkörperchen vorhanden waren und nach dem Tödten der Thiere keine Hämorrhagien im Nierengewebe sich vorfanden, hielt Grawitz wohl eine Ruptur der Nierencapillaren, etwa der Glomerulusschlingen für ausgeschlossen. Ueber den Weg der Ausscheidung der Pilzzellen hat er keinen Aufschluss bekommen.

Für den Durchtritt von Mikroorganismen sensu strictiori konnte man also auf Grund der angeführten Arbeiten von vornherein annehmen, dass derselbe durch die normale Nierenthätigkeit ebenso erfolgt, wie es bei den suspendirten Partikelchen der Fall ist. Höchstens war auch die Grösse und die Eigenbewegung der Mikroorganismen nebenbei in Betracht zu ziehen. Die bacteriologischen Arbeiten haben aber noch unterscheidende Momente hervorgehoben. Insbesondere ist die Ansicht geltend gemacht worden, dass zum Durchtritte der Mikroorganismen anatomische Läsionen der Niere nothwendig sind

und diese Läsionen durch die Mikroorganismen selbst gesetzt werden und dem Grade nach von der Pathogenität und Virulenz derselben abhängen. Dabei hat auch der Zeitpunkt der Ausscheidung und die histologischen Veränderungen jetzt eine grössere Berücksichtigung gefunden, so dass über dieses Thema bereits eine ganze Reihe von Arbeiten vorliegt. Eine Uebereinstimmung in den Angaben besteht allerdings nicht. Wyssokowitsch[11]) fand nach intravenöser Injection von Bacterien, dass Anthrax nach 20 Stunden, Streptokokken nach 48, und Staphylococcus aureus nach $6^3/_4$ Stunden im Harne erscheinen. Den Harn gewann er theils mittels Catheter, theils post mortem direct aus der Harnblase. In den Nieren waren makroskopisch wahrnehmbare Blutextravasate und Herde vorhanden.

Aus diesen Befunden kommt er zu folgenden Schlusssätzen:

„Das Auftreten von Bacterien im Harn deutet auf eine locale Erkrankung des uropoetischen Systems hin. In den ersten Stunden, ehe Herde gebildet worden sind, fehlen die injicirten Bacterien im Harne, selbst bei Injection von reichlichen Mengen. Die gesunde Niere ist sowie alle filtrirenden Membranen im normalen Zustand für Bacterien undurchlässig und lässt sie erst nach Gefässzerreissungen durchtreten".

Nach Wyssokowitsch's Anschauung setzen die Bacterien selbst die Gefässveränderung, die zu ihrem Durchtritte nothwendig sind. Den Standpunkt von Wyssokowitsch vertritt auch Flügge in seinem Lehrbuche „Die Mikroorganismen". — Bald darauf hat Friedr. Schweizer[12]) die Ausscheidung an Hunden und Kaninchen sowohl für lebende, als leblose, fremde, im Blute circulirende Elemente studirt. Injectionen von Carmin, Baryumsulfat ergeben, dass die Nieren (Glomeruli) durchgängig sind für feinkörnige Substanzen. Die Versuche mit Sporen und Mikroorganismen ergeben, dass die Nieren für Bacterien durchgängig sind. „Die Bacterien gehen nicht sofort durch wie wenn sie freien Durchtritt hätten, sondern sie müssen sich irgendwo mühsam durchschleichen".

Schweizer erhielt nach $3^1/_2$ Stunden im Harne positive Bacterienbefunde.

Bei einseitiger Nierensecretion nach Exstirpation der anderen Niere fand er die Bacterien nach $2^1/_2$ Stunden im Harn. Diese frühzeitige Ausscheidung soll ihren Grund in der Blutdrucksteigerung in der vicariirend arbeitenden Niere haben.

„Die Nieren also, wenn sie durchgängig sind, sind pathologisch verändert, aber nicht nachweisbar. Das wahrscheinlichste ist, dass die Mikroorganismen schon durch die gesunde Niere durchdringen,

dass sie aber in grosser Zahl erscheinen, wenn sie die Glomeruli krank gemacht haben".

Boccardi[13]) vertritt den Standpunkt Wysskowitsch's noch schärfer, indem er sagt, dass die Glomeruli und Capillarwandungen (für Milzbrand) im unversehrten Zustande undurchgängig sind. Der Uebergang in den Harn wird durch Blutungen vermittelt.

Konjajeff[14]) fand bei der histologischen Untersuchung der Typhusniere gewisse Veränderungen, die er als Lymphome bezeichnet, und betrachtet diese als anatomisches Postulat für den Uebergang der Typhusbacillen aus den Nierengefässen in den Harn.

Ribbert[15]) konnte nach 6 Stunden nach der Injection Staphylokokken im Harn nachweisen, ohne dass die Nieren verändert gewesen wären.

J. Orth[16]) hat bei Pyämie, Endocarditis ulcerosa einen Zustand der Nieren nachgewiesen, welchen er als Nephritis papillaris s. medull. bacterica nennt und welcher durch das Vorhandensein von Bacteriencylindern in den Harnkanälchen charakterisirt ist. Hierbei erscheint die Nierenrinde und ebenso die Glomerulusschlingen vollkommen intact und unverändert.

Diese Befunde deutet Orth unter Berücksichtigung dessen, dass Fett und Zinnoberkörnchen ebenfalls durch die normale Niere ausgeschieden werden, dahin, dass die Mikroorganismen durch die Nierengefässe (Glomerulusschlingen) durchtreten. Dieser Durchtritt ist nach seiner Ansicht um so eher möglich, als es sich um pathogene Organismen handelt, welche leichte Hämorrhagien an der Gefässwand mit vermehrter Durchlässigkeit hervorzurufen wohl im Stande sind. Die Befunde von Wyssokowitsch erklärt Orth dadurch, dass der Blasenharn keine positiven Resultate ergeben muss, wenn auch die im Blute vorhandenen Körperchen durch die Nierengefässe hindurchgetreten sind. Die Resultate der histologischen Untersuchungen der Nieren sprechen in diesem Sinne. Die Körperchen können im interstitiellen Nierengewebe, in den Harnkanälchen oder irgendwo auf dem langen Wege bis zur Blase stecken bleiben; die ausgeschiedenen Mikroorganismen könnten vorher abgestorben sein.

Gegen Orth führt Birch-Hirschfeld[17]) zunächst seine negativen Befunde mit Tusche, Zinnober und bei Argyrie an und behauptet, dass die Bacterien unter physiologischen Bedingungen nicht, erst nachdem sie sich selbst pathologische Gefässveränderungen erzeugt haben, die Gefässwände passiren.

Die Alteration der Gefässwand kann allerdings molekularer Natur, mikroskopisch nicht nachweisbar sein.

Nach seiner Ansicht muss auch die Eigenbewegung der Bacterien berücksichtigt werden.

Baumgarten[18]) sagt in seiner Mykologie, dass Tuberkelbacillen unzweifelhaft vom Blute aus durch die histologisch unversehrten Gefässwandungen hindurch in das Gewebe übergehen.

Bemerkenswerth ist seine Aussage, dass ebensogut wie farbige und farblose Blutkörperchen, sowie allerhand nicht organisirte, corpusculäre Elemente auch Bacterien durch die normalen, unverletzten Gefässwandungen durchtreten können.

Pernice und Scagliosi[19]) finden experimentell die Ausscheidung der Bacterien nach 4—6 Stunden nach der Injection. Die Nieren sowohl der mit pathogenen, als auch mit nicht pathogenen Mikroorganismen inficirten Thiere sind immer verändert. Diese Veränderungen treten vor dem Uebergang der Microben in den Harn auf, sie bestehen aus örtlichen Kreislaufsstörungen und degenerativen Zuständen der Nierenepithelien, sie sind schon nach 2 Stunden vorhanden und bereiten den Weg für den Durchgang von Bacterien vor.

Cavazzani[20]) findet den Bacillus prodigiosus bei weissen Ratten nach Cantharidin- und Pyrogallusinjection nach 1—2 Stunden im Harn. Nach temporärer Ligatur der Art. renalis bei Kaninchen sind Bacterien nach ½ Stunde im Harn nachgewiesen worden. Der Harn der gesunden Thiere ist frei von Bacterien gewesen.

Cavazzani folgert aus diesen Versuchen, dass die Epithelzellen der tubuli contorti, solange sie anatomisch unverändert sind, manche Farbstoffe und Bacterien zurückhalten und erst die Veränderungen der Nierenepithelien die Absonderung beschleunigen.

Sittmann[21]) hat nach Injectionen von Staphylococcus aureus denselben je nach der Virulenz von der 5.—8. Stunde im Harne nachweisen können, in der 1.—4. Stunde war der Harn frei. Sittmann glaubt sagen zu dürfen, dass eine Ausscheidung ohne bedeutende Schädigung der Nieren erfolgen kann.

E. Mayer[22]) behauptet auf Grund histologischer und experimenteller Untersuchungen über Tuberculose der Nieren, das überall da, wo das Nierenfilter normal ist, ebensowenig wie beim gesunden Versuchsthier Tuberkelbacillen zur Ausscheidung kommen.

Wie aus der angeführten Literaturübersicht hervorgeht, herrscht über die Ausscheidungsverhältnisse der Mikroorganismen durch die Nieren keine einheitliche Anschauung.

Einerseits wird auf Grundlage histologischer und experimenteller Arbeiten behauptet, dass die Niere im normalen Zustande für suspendirte Körperchen undurchgängig sei und Läsionen (Rupturen) der

Gefässe und degenerative Veränderungen der Nierenepithelien, welche durch die Bacterien selbst hervorgerufen werden, nothwendig sind, um den Mikroorganismen den Durchtritt zu gestatten. Andererseits stehen eine Reihe von Autoren auf dem Standpunkte, dass die Niere kein vollkommenes Filter bildet, es werden daher alle im Blute vorhandenen fremden Elemente durch die Nierenthätigkeit ausgeschieden. Der Mechanismus der Ausscheidung aber wird von den Letzteren nicht einheitlich erklärt.

Die einen sagen, es wären zwar keine mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Gefässwand vorhanden, jedoch müsse man an Alterationen molekulärer Natur, an eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwände zur Erklärung der Passirbarkeit recurriren.

Nur wenige vertreten die Anschauung, dass die Ausscheidung für diese Elemente innerhalb physiologischer Vorgänge der Niere vor sich gehen könne.

Bei diesen divergirenden Anschauungen war eine neuerliche Bearbeitung der Frage gerechtfertigt. — Zunächst handelte es sich darum zu entscheiden, ob die Nieren im anscheinend normalen Zustande Mikroorganismen durchtreten lassen oder nicht. Es ist klar, dass der experimentelle Beweis hierfür dann erbracht sein wird, wenn es gelingt, die ins Blut eingeführten Mikroorganismen innerhalb einer solchen Zeit nach der Infection im Harn nachzuweisen, welche erfahrungsgemäss zur Bildung pathologischer Veränderungen in der Niere nicht hinreicht. Natürlich nur in dem Falle, wenn die Harnuntersuchung (fehlen von Eiweiss und Blut) klinisch eine Erkrankung der Niere ausschliessen lässt.

In unseren Versuchen ist demnach bei der Ausscheidung das zeitliche Moment von entscheidender Bedeutung. Mit Rücksicht hierauf ist unsere Methodik speciell bezüglich des Auffangens des Harnes von der auf diesem Gebiete gebräuchlichen wesentlich verschieden. Der Harn wurde sofort nach der Injection und continuirlich zur Untersuchung aufgefangen.

Methodik. Zur ersten Versuchsreihe dienten Hunde, von denen einzelne 24 Stunden gehungert hatten, andere zur Erreichung einer guten Harnsecretion mit Fleisch und Kochsalz gefüttert wurden. In einigen Versuchen wurden die Thiere curarisirt, in anderen chloroformirt. In die Vena jugul. oder femor. eine sterilisirte Canüle eingebunden. Nach der Laparotomie wurden nach dem Ludwig'schen Verfahren beide Uretheren mit Canülen sondirt. Die Einführung der sterilisirten und mit Glasansatz versehenen Metallcanülen geschah durch eine mittelst glühender Oese erzeugte, nicht blutende Oeffnung im Urether. Der abtropfende Harn ist theils mit der Oese, theils direct (8—15 Tropfen) in den Nährboden

(schiefes Agar) gebracht worden. Zur Controle wurde der Harn vor der Injection mikroskopisch und culturell untersucht. Experimente, bei welchen im Harn Blut makroskopisch oder mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, waren von vornherein ausgeschlossen. Sind im Verlauf des Versuches Blutspuren im Harn aufgetreten, ist dies in den Protocollen besonders bemerkt. Als Mikroorganismen benutzten wir den Staphyl. pyogen. aur. neben diesem auch Bact. coli und Milzbrand.[1] Sie wurden in Bouilloncultur (2—6 Tage alt) zu 3—5 ccm intravenös injicirt. Da an curarisirten Thieren die Harnsecretion eine äusserst spärliche ist, benutzten wir, um diese anzuregen, eine 5—10 proc. sterilisirte Traubenzuckerlösung, die unter mässigem Drucke in der Menge von 50—200 ccm in die Vene infundirt wurde. Indem durch den Traubenzucker Aenderungen in den Circulationsverhältnissen in der Niere hervorgerufen werden, diente uns derselbe auch in einigen Chloroformversuchen zur experimentellen Aenderung der Ausscheidungsverhältnisse. Die Secretionsgeschwindigkeit des ausgeschiedenen Harnes wurde zeitweilig durch Zählen der Tropfen in je 10—15 Secunden bestimmt.

1. Versuch am 28. Juni.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultat	Auffangen des Harns	Cultur. Resultat	
$3^3/_4$ h 5 ccm ein. Staph. Bouillonculturinj.	3 h circa 400 ccm Traubenzuckerinf.	4 h — m	Positiv	4 h — m	0	Harn links viel lichter als rechts. Um 6 h. die Secret. abnehmend.
		4 h 15 m	0	4 h 15 m	Pos. dichte Colonien	
		4 h 20 m	Positiv	4 h 20 m	0	
		5 h — m	0	5 h 1 m	0	
		5 h 25 m	Positiv	5 h 25 m	0	
		6 h — m	„	6 h 6 m	0	
		6 h 25 m	„	6 h 25 m	0	
		6 h 45 m	„ (spärliche Colonien	6 h 45 m	0	

2. Versuch am 1. Juli.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 5 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere (?)		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 53 m 5 ccm Staph. aur. Bouilloncultur	3 h 35 m ca. 30 ccm Traubenzuckerinf.	4 h 12 m	Pos. dicht?	3 h 56 m	0	Secretion nach d. Traubenzuckerinf. ca. 4 Tropfen in d. Minute beiderseits. 3 h 56 m. in 4 Min. links, in 8 Min. rechts 1 Tr. Harn.
		4 h 35 m	„	4 h 15 m	Pos. dichte Colon.	
		4 h 40 m	„	4 h 30 m	„	
		4 h 50 m	0	4 h 35 m	„	
		4 h 55 m	Pos. spärl.	4 h 45 m	„	
		4 h 55 m	Pos. dicht	4 h 50 m	„	
		5 h — m	„	5 h 1 m	„	
		5 h 12 m	Pos. spärl.	5 h 5 m	„	
		5 h 15 m	„	5 h 10 m	„	

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 5 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere (?)		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
Fortsetzg.	5 h 25 m ca.	5 h 30 m	0	5 h 17 m	Pos. spärl.	Lagewechsel d.
z. 2. Vers.	100 ccm Trau-				Colon.	Catheter 4 Tropf.
	benzuckerinf.	5 h 45 m	0	5 h 20 m	0	in 1 Min.
		5 h 55 m	Pos. dicht	5 h 30 m	0	Harn rechts an-
		6 h 5 m	"	5 h 35 m	Pos. dicht	fangs blutig 4 h.
					Colon.	50 m. klar. 6 Tr.
		6 h 10 m	0	5 h 40 m	"	in 1 Min.
		6 h 22 m	Pos. dicht	5 h 50 m	"	5 h. 37 m. 12 Tr.
		6 h 25 m	0	6 h — m	"	links, 9 Tropfen
		6 h 25 m	0	6 h 15 m	"	rechts in 1 Min.
		6 h 30 m	Pos. spärl	6 h 20 m	"	Controlharne bei-
		6 h 35 m	"	6 h 30 m	"	derseits steril.

3. Versuch am 10. Juli.

Zeit der Staphyl. Inj.	Zeit, Menge einer phys. Kochsalz- u. 5 proc. Traub.-zuckerlösginf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 45 m	3 h 40 m	4 h 40 m	0	4 h 15 m	0	Nach d. Koch-
5 ccm	40 ccm einer	4 h 47 m		4 h 40 m		salzinfusion be-
Staph. aur.	phys. Koch-	4 h 52 m		4 h 45 m	Pos. dicht	ginnt die Secre-
Bouillon-	salzlösung.	4 h 58 m	Pos. dicht	4 h 50 m	Pos. dicht	tion. Nach d. Trau-
cultur	3 h 45 m	5 h 4 m	Pos. spärl.	4 h 55 m		benzuckerinfu-
	20 ccm.	5 h 11 m	Pos. dicht	5 h — m		sion Vermehrung
	4 h 30 m	5 h 15 m	Pos. spärl.	5 h 10 m		der Secret.; beider-
	25 ccm.	5 h 20 m		5 h 17 m		seits rhythmisch.
		5 h 25 m		5 h 22 m		
		5 h 32 m	0	5 h 28 m		
		5 h 35 m		5 h 30 m		
		5 h 40 m		5 h 37 m		
		5 h 45 m	Pos. spärl.	5 h 43 m		
		5 h 50 m	0	5 h 47 m		
		5 h 52 m		5 h 54 m		
		6 h 4 m	Pos. dicht	5 h 55 m		
		6 h 6 m	0	6 h 5 m		
		6 h 8 m	Pos. spärl.	6 h 15 m		
		6 h 10 m		6 h 20 m	0	
		6 h 12 m	0	6 h 22 m		
	6 h 32 m	6 h 17 m		6 h 30 m		
	50 ccm Trau-	6 h 37 m	Pos. dicht	6 h 35 m		
	benzucker	6 h 40 m	Pos. spärl.	6 h 38 m		
		6 h 44 m		6 h 40 m		
		6 h 46 m		6 h 45 m		
		6 h 52 m	0	6 h 48 m		
		6 h 55 m		6 h 57 m		
		6 h 57 m	Pos. spärl.	7 h 3 m		
		7 h 7 m		7 h 5 m		
	7 h 15 m	7 h 17 m	0	7 h 16 m		
	50 ccm Trau-	7 h 20 m		7 h 18 m		
	benzucker	7 h 23 m	Positiv	7 h 20 m		

4. Versuch am 1. August.

Zeit der Staphyl. Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 37 m	3 h 20 m	3 h 45 m		3 h 45 m		Die Secretion
4 ccm St.	50 ccm Trau-	3 h 49 m		3 h 47 m		beginnt sofort
aur.-Inj.	benzucker	3 h 52 m		3 h 50 m		nach der Trauben-
		3 h 55 m	0	3 h 54 m		zuckerinfusion.
	3 h 45 m	4 h — m		3 h 56 m		3 h. 30 m. rechts
	50 ccm Trau-	4 h 4 m		4 h — m		2 1/2 Tropfen in
4 h 57 m	benzucker	4 h 7 m		4 h 5 m		10 Sec., links 2.
3 ccm		4 h 13 m	Pos. dicht	4 h 12 m		3 h. 38 m. bis
St. aur.		4 h 18 m		4 h 17 m		3 h. 41 m. kein
		4 h 25 m		4 h 22 m		Tropfen.
		4 h 34 m		4 h 30 m		3 h. 41 m. rechts
		4 h 47 m		4 h 35 m	0	1 Tropfen.
		4 h 50 m		4 h 37 m		3 h. 42 m links
		4 h 55 m		4 h 45 m		1 Tropfen. bis 3 h.
		5 h 2 m	0	4 h 52 m		45 m. kein Tropf.
		5 h 5 m		5 h — m		Nach der Trau-
		5 h 10 m		5 h 4 m		benzuckerinfusion
		5 h 15 m		5 h 7 m		circa 10 Tropfen
	5 h 16 m	5 h 20 m		5 h 12 m		beiderseits in 10
	50 ccm Trau-	5 h 25 m		5 h 18 m		Secunden.
	benzucker	5 h 30 m		5 h 25 m		5 h. — m. 2 Tr.
				5 h 27 m		beiders. in 10 Sec.

5. Versuch am 29. August (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
11 h 5 m		11 h 10 m		11 h 15 m		Der Hund Fleisch
5 ccm		11 h 20 m		11 h 22 m		gefüttert. Sofor-
St. aur.		11 h 25 m		11 h 28 m	0	tige Secretion, an-
Bouillon-		11 h 30 m		11 h 35 m		fangs langsam,
cultur		11 h 45 m		11 h 45 m		später Tropfen auf
		11 h 50 m	0	11 h 55 m	Pos. dicht	Tropfen.
		12 h 5 m		12 h 45 m		11 h. beiderseits
		12 h 10 m		12 h 50 m		2 Tropf. in 15 Sec.
		12 h 22 m		12 h 55 m		11 h. 10 m. bis
		12 h 25 m		1 h — m		11 h. 15 m. Secret.
	12 h 37 m	12 h 40 m		1 h 1 m		stark vermindert.
	60 ccm Trau-	12 h 53 m	Pos. dicht	1 h 3 m	0	Respiration er-
	benzucker	12 h 57 m		1 h 4 m		schwert.
		12 h 58 m		1 h 6 m		11 h. 25 m. je
		1 h — m		1 h 7 m		2 Tropf. in 15 Sec.
		1 h 1 m		1 h 8 m		12 h. 42 m. Nach
		1 h 2 m	0	1 h 10 m		d. Traubenzucker-
		1 h 4 m		1 h 12 m		infusion 4—5 Tr.
		1 h 6 m				in 10 Sec.
		1 h 8 m				
		1 h 10 m				
		1 h 14 m				

6. Versuch am 2. September.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 15 m	4 h 56 m	4 h 35 m	0	4 h 30 m		
5 ccm	120 ccm	4 h 55 m	Pos spärl.	4 h 55 m		
St. aur.	Trauben-	4 h 57 m	0	4 h 55 m		
Bouillon-	zucker	5 h 4 m		5 h 5 m		
cultur		5 h 7 m		5 h 7 m		
		5 h 8 m		5 h 8 m		
		5 h 10 m		5 h 12 m		
		5 h 15 m		5 h 15 m		
		5 h 17 m	0	5 h 17 m	0	
		5 h 23 m		5 h 24 m		
		5 h 25 m		5 h 27 m		
		5 h 30 m		5 h 35 m		
		5 h 34 m		5 h 39 m		
		5 h 42 m		5 h 39 m		
		5 h 45 m	Pos. dicht	5 h 44 m		
		5 h 52 m	0	5 h 54 m		
		5 h 54 m	Pos. dicht	5 h 55 m		

7. Versuch am 4. September (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 50 m		4 h 4 m	0	4 h 6 m		4 h. 10 m. Secretion 1 Tropfen in 15 Secunden.
5 ccm		4 h 10 m		4 h 14 m		
St. aur.		4 h 16 m	Posit.	4 h 20 m		
Bouillon-		4 h 22 m	Pos. spärl.	4 h 27 m		4 h. 40 m. Secretion 2 Tropfen in 5 Secunden.
Cultur		4 h 30 m	0	4 h 40 m		
		4 h 36 m		4 h 45 m		
		4 h 48 m	Pos. dicht	4 h 55 m		5 h. 8 m. Secretion 10 Tropfen in 15 Secunden.
		5 h — m		4 h 57 m		
	5 h. 8 m	5 h 2 m		5 h — m		
	100 ccm	5 h 14 m		5 h 7 m		
	Trauben-	5 h 15 m		5 h 10 m	0	
		5 h 17 m		5 h 15 m		
		5 h 18 m		5 h 18 m		
		5 h 22 m		5 h 22 m		
		5 h 25 m		5 h 25 m		
		5 h 27 m	0	5 h 27 m		
		5 h 30 m		5 h 30 m		
		5 h 30 m		5 h 34 m		
		5 h 34 m		5 h 35 m		
		5 h 35 m		5 h 37 m		
		5 h 40 m		6 h — m		
		5 h 42 m				
		5 h 44 m				

8. Versuch am 16. September.

Zeit der Staphyl.- u. Bact. coli-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 15 m	4 h 20 m	4 h 25 m	0	4 h 20 m		Harn links blu-
4 ccm	200 ccm Trau-	4 h 27 m	Positiv	4 h 28 m		tig. Secretion be-
St. aur.-	benzucker	4 h 30 m	0	4 h 35 m		ginnt sofort nach
Bouillon-		4 h 35 m		4 h 37 m		der Sondirung.
cultur		4 h 38 m	Pos. dicht	4 h 40 m		Nach d Staph..
		4 h 40 m		4 h 43 m		aur. inj. sistirt sie.
		4 h 46 m		4 h 46 m	Positiv	4 h. 30 m. Se-
		4 h 50 m		4 h 48 m		cret. rhythmisch,
		4 h 58 m		4 h 52 m		5 Tropf. in 10 Sec.
		4 h 59 m		5 h 3 m		Links mikrosk.
		5 h 3 m		5 h 8 m		keine Blutkörper-
		5 h 8 m		5 h 24 m		chen.
5 h 17 m		5 h 24 m	Positiv	5 h 54 m		
5 ccm		5 h 32 m	"	5 h 55 m		
Bact. coli-	5 h 40 m	5 h 43 m	"	5 h 58 m		
Bouillon-	80 ccm Trau-	5 h 46 m	"	6 h — m		
cultur	benzucker	5 h 49 m	"	6 h 1 m		
		5 h 53 m	"	6 h 2 m		
		5 h 55 m	"			
		5 h 59 m				
		6 h 1 m				

9. Versuch am 24. September (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h — m		4 h 2 m		4 h 21 m	0	Vor d. St. inj.
5 ccm		4 h 30 m		4 h 30 m		die Secret. ziem-
Staphyl.-		4 h 42 m		4 h 36 m	Pos. dicht	lich gut, danach
Bouillon-		4 h 45 m		4 h 40 m	0	sehr langsam.
cultur		4 h 49 m		4 h 43 m	Positiv	4 h. 10 m. Se-
		4 h 52 m		4 h 45 m		cretion stockt.
		4 h 55 m	0	4 h 47 m		4 h. 20 m. Se-
		5 h — m		4 h 49 m	0	cretion lehr lang-
		5 h 2 m		4 h 52 m		sam, verdünnter
		5 h 6 m		4 h 54 m		Harn.
		5 h 7 m		4 h 56 m		4 h. 30 m. Se-
		5 h 10 m		5 h — m	Positiv	cretion besser, gel-
		5 h 12 m		5 h 2 m		ber flockig. Harn.
		5 h 15 m	Pos. spärl.	5 h 3 m		4 h. 45 m. links
		5 h 17 m	0	5 h 7 m		Secret. sehr gut,
5 h 20 m		5 h 18 m		5 h 10 m		licht. Harn, rechts
3 ccm		5 h 25 m	Pos. spärl.	5 h 12 m	0	keine Secretion.
St. aur.		5 h 30 m	0	5 h 15 m		4 h. 45 m. bei-
Bouillon.		5 h 33 m		5 h 17 m		ders. lichter Harn.
cultur				5 h 19 m		5 h. 15 m. pro-
				5 h 25 m		fuse Secretion.
				5 h 27 m		5 h. 21 m. links
				5 h 31 m	Positiv	Secretion, rechts
				6 h — m		schwächer.

Resultate: Die Staphylokokken treten nach der Injection ins Blut im Harne auf.

1. Versuch (Curare).
Rechts: nach 15 Min. } nach vorheriger Traubenzucker-
Links: = 30 = } infusion.

2. Versuch (Curare).
Rechts: nach 19 Min. } nach vorheriger Traubenzucker-
Links: = 22 = } infusion.

3. Versuch (Curare).
a) Rechts: nach 72 Min. } ohne Traubenzuckerinfusion nach
Links: = 65 = } 0,6 Proc. Kochsalzinfusion.
b) Rechts: = 5 = } nach vorheriger Traubenzucker-
Links: 0 } infusion.

4. Versuch (Curare).
Rechts: nach 35 Min. } nach vorheriger Traubenzucker-
Links: 0 } infusion.

5. Versuch (Chloroform).
a) Rechts: 0
Links: nach 50 Min. } ohne Traubenzuckerinfusion.
b) Rechts: = 16 =
Links: 0 } nach Traubenzuckerinfusion.

6. Versuch (Curare).
a) Rechts: nach 40 Min.
Links: 0 } ohne Traubenzuckerinfusion.
b) Rechts: = 49 =
Links: 0 } nach Traubenzuckerinfusion.

7. Versuch (Chloroform).
a) Rechts: nach 26 Min.
Links: 0 } ohne Traubenzuckerinfusion.
b) Rechts: 0
Links: 0 } nach Traubenzuckerinfusion.

8. Versuch (Curare).
Rechts: nach 12 Min.
Links(?): = 26 = } nach Traubenzuckerinfusion.

9. Versuch (Chloroform).
Rechts: nach 75 Min.
Links: = 36 = } ohne Traubenzucker.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, gestalten sich die Ausscheidungsverhältnisse nicht einheitlich.

Frühestens erscheinen die Staphylokokken nach ihrer Injection ins Blut nach 12 Minuten im Harn. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Ausscheidung später und zwar in 15, 22, 26, 30, 35, 36, 40, 50, 65, 72, 75 Minuten.

In 4 Versuchen waren die Staphylokokken im Harn der linken Niere während der Dauer des Versuches (1,45—3 Stunden) nicht vorhanden.

Bemerkenswerth ist ferner, dass, sowie die Harnausscheidung beider Nieren nicht gleich ist, auch das erste Auftreten der Mikroorganismen im Harne beider Nieren der Zeit nach differirt. Die grossen Unterschiede bezüglich des Zeitraumes, nach welchem die Staphylokokken zuerst im Harne erscheinen, wie sie sich in den extremen Fällen (12 und 75 Minuten) ergeben, fordern schon zu einer besonderen Betrachtung auf. Dies umsomehr, als nach den literarischen Angaben dieser Zeitraum ein bedeutend grösserer ist. Die Versuchsprotokolle lehren folgendes:

a) Die kürzesten Zeiten ergeben sich bei Thieren, denen Traubenzucker infundirt wurde, während ohne denselben der Harn frühestens in einem Falle nach 26, sonst aber nach 40, 50, 65, 72, 75 Minuten positive Bacterienbefunde geliefert hat.

b) Es ist ein weiteres Moment, die toxische Behandlung (die Art der Narkose) des Thieres zu berücksichtigen.

Der Harn, in welchem nach 26 Minuten nach der Injection der Staphylococcus enthalten war, rührt von einem chloroformirten Thiere her. Die curarisirten Hunde secerniren im Allgemeinen wie erwähnt keinen oder nur sehr spärlichen Harn; in einem solchen war der Harnbefund erst nach 40 Minuten positiv.

Diese angeführten Versuchsvariationen sind demnach wohl im Stande, über die Differenzen in der ersten Ausscheidungszeit einige Aufklärung zu geben. — Principiell wichtig ist der Befund, dass die Mikroorganismen sehr bald, schon nach 12 Minuten im Harn erscheinen können. Nachdem diese Resultate allen bisherigen Angaben widersprechen und selbst diejenigen Autoren, welche für das Durchtreten von Mikroorganismen keine pathologische Veränderung der Nieren postuliren, viel spätere Zeitpunkte gefunden haben, waren wir bestrebt, die Ursache dieser namhaften Differenzen zu ergründen. Am nächsten lag es, zuerst die Versuche der Autoren methodisch genau nachzuahmen. Sie benutzten zu ihren Versuchen meist Kaninchen. Der Harn wurde theils durch Expression der Blase, theils durch Catheterisation, theils nach dem Abtödten des Thieres direct aus der Blase gewonnen. Das Auffangen des Harns wurde frühestens nach $^1/_2$ Stunde, von den meisten nach 1—7 Stunden nach der Injection begonnen. — Im folgenden wollen wir eine Versuchsreihe anführen, welche von uns an Kaninchen ausgeführt wurde.

1. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj.	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
5 h. Nachm. 1,5 ccm Staph. aur. in die Ohrvene	9 h — m Vm.	1, 2, 3 } 0	Der Harn wird zu 1 ccm. portionsweise aufgefangen.
		4 Positiv	
	11 h 50 m Vm.	1, 2, 3 } Positiv spärl.	
	12 h 50 m	1 Positiv spärl.	
		2 0	
	2 h 50 m	1 0	
		2 0	
		3, 4 } Positiv spärl.	
	6 h — m	1, 2 } Positiv	
	9 h — m Vm.	Posit. dicht (direct der Blase entnommen post mort. sofort)	

2. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj.	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
12 h. 50 m. Vorm. 1,5 ccm Staph. aur. Bouilloncultur in die Ohrvene	6 h Abends	1 Positiv	
		2, 3, 4 } 0	
	9 h Abends	1, 2, 3 } 0	
	9 h Vorm.	Positiv	Der Harn direct aus der Blase post mort. sofort.

3. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj.	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
5 h. 50 m. Nachm. 1 ccm Staph. aur. Bouilloncultur	9 h 50 m Abends bis 10 h	1 0	
		2 0	
		3 Positiv spärl.	
		4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 } 0	
	8 h 50 m	1, 2 } 0	

4. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj.	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
12 h. 50 m. 1 ccm Staph. aur.	6 h 50 m Nm.	1, 2, 3 } Positiv	
	10 h — m Vm.	Positiv	Der Harn direct aus der Blase post mort.

5. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj:	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
5 h. 50 m. 2½ ccm Staph. aur.	7 h 5 m	1, 2, 3, 4, 5 } 0	

6. Versuch.

6 h. 50 m. 2 ccm Staph. aur.	8 h — m	1, 2, 3, 4 } 0	
	10 h — m Vm.	Positiv	Harn aus der Blase direct, post mort. sofort.

7. Versuch.

11 h. — m. 1 ccm Staph. aur.	4 h 50 m Vm.	Positiv	

8. Versuch.

4 h. 50 m. 1 ccm Staph. aur.	7 h 50 m	0	
	10 h 15 m	Positiv	

Resultate:

1. Versuch; nach 16, 18, 20, 22, 30 Stunden positiver Harnbefund.
2. Versuch: nach 6 Stunden positiver,
   = 9 = negativer,
   = 21 = positiv. Harnbefund.
3. Versuch: = 4 = positiv. Harnbefund.
4. Versuch: = 5 = = =
   = 22 = positiv. Harnbefund.
5. Versuch: = 2 = negativer Befund.
6. Versuch: = $1^1/_2$ = = =
   = 15 = positiv. Harnbefund.
7. Versuch: = 5 = = =
8. Versuch: = 3 = negativer Harnbefund.
   = 6 = positiver =

Der Staphylococcus aur. erscheint bei dieser Art der Harnentnahme (1—2 stündlich catheterisirt), zumeist frühestens erst nach 5 Stunden (in einem Versuche nach 4 Stunden) nach der Injection im Harn. Mit diesen Befunden sind wir in nahezu vollkommener Uebereinstimmung mit denen Anderer. — Die in unseren Hundeversuchen angewandte Methode, das continuirliche und gesonderte Auffangen des Harns aus den Uretheren, ermöglichte uns einige Beobachtungen zu machen, die unseren Vorgängern entgehen mussten. Vielleicht

geben diese einige Anhaltspunkte zur Erklärung der Differenzen in den Resultaten. —

Wir konnten beobachten, dass nicht nur das erste Auftreten der Mikroorganismen im Harne beider Nieren nicht gleichzeitig erfolgt, sondern auch in weiterer Folge beide Nieren Unterschiede zeigen, sowohl bezüglich der ausgeschiedenen Mengen, als auch bezüglich des Zeitpunktes, zu welchem sie ausgeschieden werden. Es kann nämlich die eine Niere einen stark kokkenhaltigen Harn secerniren, während zur selben Zeit durch die andere steriler Harn ausgeschieden wird. Auch die Ausscheidungsverhältnisse durch eine und dieselbe Niere variiren. Nach dem ersten Auftreten der Mikroorganismen im Harne können einige Harnportionen positive Befunde ergeben, dann sistirt die Ausscheidung der Mikroorganismen für kürzere oder längere Zeit bei gleichbleibender Harnsecretion, und später tritt sie wieder auf. In einzelnen Versuchen schien es uns, als ob die vollkommen sistirte Elimination der Mikroorganismen durch eine Infusion von Traubenzuckerlösung wieder begonnen hätte. Ein constantes Verhalten liess sich diesbezüglich nicht constatiren. Ob und in wieweit das Durchtreten der Mikroorganismen mit der Secretionsgeschwindigkeit i. e. mit der Menge des in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnes im ursächlichen Zusammenhange steht, wollen wir später erörtern.

Die Thatsache, dass die Ausscheidung der Kokken (bezw. anderer Mikroorganismen) nicht continuirlich, sondern selbst mit grösseren Unterbrechungen erfolgt, wäre vielleicht zur Erklärung der differenten Resultate hinreichend.

Der Verschiedenheit der Versuchsthiere hätte vielleicht auch eine Rolle zugeschrieben werden können.

Wir haben also eine weitere Variation der Versuchsbedingungen eingeführt, indem wir nunmehr Kaninchen statt Hunde zu den Versuchen benutzten.

Methodik. Es wurden an laparotomirten Kaninchen die Uretheren theils von der Blase aus, theils durch eine mittelst glühender Oese erzeugte Oeffnung in der Uretherenwand sondirt und der Harn continuirlich aufgefangen. In 2 Versuchen haben wir die Blase unblutig gespalten (mittelst glühender Messer) und den gemeinschaftlichen oder den gesondert abfliessenden klaren, nicht blutigen Harn zur Untersuchung verwendet.

Nach dieser Methode sind nur 4 Versuche in den Protocollen angeführt. Es wurden zwar mehrere Versuche angestellt, konnten aber nicht berücksichtigt werden. Die Ausführung an Kaninchen bereitet Schwierigkeiten. Die Uretherensonderung an und für sich ist nicht leicht, und ohne eine Verletzung der zarten leicht blutenden Uretherenschleimhaut kaum

möglich. Der Harn war daher in den meisten Fällen blutig und deswegen unbrauchbar.

Bei klarem Harne musste man aus den angeführten Gründen der mikroskopischen Untersuchung auf Blut eine besondere Aufmerksamkeit zuwenden.

1. Versuch am 3. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge d. 10proc. Traubenzuckerlösunginf.	Rechte Niere?		Linke Niere		Anmerkungen
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 10 m	4 h — m	4 h 15 m	Positiv	4 h 45 m	Pos. dicht	Die Blase wird
2 ccm	5 ccm Trau-	4 h 22 m	Pos. spärl.	4 h 50 m	Pos. spärl.	mit Vermeidung
St. aur.	benzucker.	5 h 5 m	Pos. spärl.	4 h 43 m	Pos. spärl.	d. Blutgefässe mit
Bouillon-	4 h 45 m	5 h 14 m	0	5 h 7 m	Pos. dicht	glühendem Messer
cultur	5 ccm Trau-	6 h — m	0	5 h 17 m	Pos. dicht	eröffnet.
	benzucker			6 h — m	Pos. dicht	4 h. 45 m. Son-
						dirung d. Ureth.
						Harn rechts an-
						fangs blutig.

2. Versuch am 14. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der Traubenzuckerinf.	Harn direct aus der Blase		Anmerkungen
		Auffangen des Harns	Culturelle Resultate	
10 h 10 m		10 h 15 m	Positiv	Der Harn wird
3 ccm		10 h 17 m	Positiv	anfangs aus der
St. aur.		10 h 20 m	0	gespaltenen Blase
Bouillon-		10 h 24 m		genom., um 11 h.
cultur		10 h 40 m	Positiv	30 m. wird die
		10 h 45 m		Blase an ihrer
		10 h 46 m	0	Hinterwand ge-
		10 h 48 m	Positiv	spalten. Die Ori-
		10 h 50 m	0	ficia separirt und
		11 h — m		der Harn getrennt
		11 h 6 m	Positiv	aufgefangen.
		11 h 10 m		
		11 h 12 m	0	
		11 h 15 m		

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur, Resultate	
		11 h 50 m		11 h 45 m		
		12 h — m		11 h 47 m		
		12 h 2 m	0	11 h 54 m		
		12 h 8 m		11 h 58 m		
		12 h 12 m		12 h 4 m	0	
		12 h 15 m		12 h 10 m		
				12 h 13 m		
				12 h 14 m		

3. Versuch am 7. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Anmerkung
		Zeit d. Auffangens des Harns	Cultur. Resultate	
11¾ h St. aur.	11¾ h 100 ccm der Traubenzuckerinf.	12 h — m	Positiv	
		12 h 2 m	"	
		12 h 5 m	einz. Col.	
		12 h 10 m	"	
		12 h 12 m	"	
		12 h 14 m	"	
		12 h 15 m	0	
		12 h 20 m	0	
		12 h 30 m	0	

4. Versuch am 9. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Anmerkung
		Zeit des Auffangens	Cultur. Resultate	
12 h 30 m St. aur.-Inj.		12 h 36 m	0	Der Harn aus beiden sondirten Uretheren anfangs blutig, wird später klar. Zu culturellen Zwecken wird der klare Harn verwendet, Secretion rhythmisch. Continuirliche Secretion sofort.
		12 h 45 m	Pos. dicht	
		12 h 50 m	0	
		12 h 51 m	Pos. dicht	
		1 h — m		
		1 h 4 m	0	
		1 h 5 m		
		1 h 10 m	Pos. dicht	
		1 h 15 m		
		1 h 20 m		
		1 h 26 m		
		1 h 35 m		
		4 h 36 m	0	
		1 h 38 m		
		1 h 45 m		
		1 h 50 m		
		1 h 55 m	Positiv	
		2 h — m		
	1 h 45 m	2 h 2 m		
	Traubenzuckerinf.	2 h 3 m		
		2 h 5 m		

Resultate: Der Staphylococcus erscheint im Harn:

1. **Versuch:**
   Rechts? nach 5 Min. } nach 6 ccm Traubenzuckerinfusion.
   Links " 35 " }
2. **Versuch:**
   Direct aus der Blase nach 5 Min. ohne Traubenzuckerinfusion.
   Rechts: 0 } ohne Traubenzucker.
   Links: 0 }
3. **Versuch:**
   Rechts: nach 15 Min. nach 100 ccm Traubenzuckerinfusion.
4. **Versuch:**
   Rechts: nach 15 Min. ohne Traubenzucker.

Diese Versuche ergeben bezüglich des ersten Auftretens der Mikroorganismen ein Resultat, welches dem an Hunden gewonnenen vollkommen entspricht. Die Staphylokokken werden schon nach 5 bis 15 Minuten nach der Injection ausgeschieden. Die weitere Elimination verhält sich analog wie die bei Hunden, sie ist aus beiden Nieren nicht gleichmässig und im Ganzen nicht continuirlich.

Es war also damit klar geworden, dass die wesentlich differenten Befunde, wie sie die früheren Autoren und wir in einer Versuchsreihe gewonnen haben, nicht mit der Verschiedenheit der Versuchsthiere zusammenhängen kann, sondern vorwiegend in der Methodik die Ursache für diese gesucht werden muss.

Die ins Blut eingetragenen Mikroorganismen erscheinen auch im Harne der Kaninchen sehr bald (nach 5—15 Minuten).

Unsere wenigen Versuche schienen uns aber nicht hinreichend, diesen Befund für allgemein giltig anzusehen.

Da indessen eine weitere Ausdehnung der Versuche mittelst Uretherensondirung beim Kaninchen schwer durchführbar war, haben wir eine weitere Versuchsreihe ausgeführt, in welcher die Catheterisation der Blase continuirlich geschah.

Dem leicht chloroformirten Thiere wird ein elastischer sterilisirter Catheter in die Blase eingeführt, während der Dauer des Versuches liegen gelassen. Der in der Blase vorhandene Harn wurde theilweise zur culturellen Controle benutzt, der Rest entleert, dann wurde in die Vena jugul. Staphyl. aur. (bezw. Bact. coli) injicirt und der von da ab abtropfende Harn in den Nährboden aufgefangen. In einzelnen Fällen haben wir auch eine 10 proc. Traubenzuckerlösung von 10—15 ccm injicirt. Der Harn musste makroskopisch und mikroskopisch frei von Blut sein, wenn er beweisend sein sollte.

1. Versuch am 18. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10proc. Trauben-zuckerinf.	Catheterisation d. Blase, Zeit d. Auffangens des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 55 m	4 h 50 m	5 h 13 m		Controllharn vor Staph.-
2 ccm	6 ccm Trau-	5 h 25 m		Inj. . . . 0.
einer St.	benzucker	5 h 28 m		
aur. Bouil-	5 h — m	5 h 42 m	0	
loncultur	4 ccm Trau-	5 h 45 m		
	benzucker	5 h 48 m		
		5 h 50 m		
		5 h 54 m	Positiv	
		5 h 58 m	0	
		6 h — m	Pos. dicht	
		6 h 5 m		
		6 h 20 m	0	
		6 h 25 m		

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation d. Blase, Zeit d. Auffangens des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
Fortsetzg. z. 1. Vers.		6 h 30 m	Pos. dicht	
		6 h 35 m 6 h 38 m 6 h 40 m	0	
		6 h 45 m	Pos. dicht	
		6 h 47 m 7 h 10 m	0	

2. Versuch am 24. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation der Blase, Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 45 m 2 ccm St. aur. Bouilloncultur	5 h 20 m 10 ccm Traubenzucker	4 h 47 m 4 h 50 m 4 h 55 m 5 h — m 5 h 15 m	0	Controlharn 0.
		5 h 30 m	Positiv	
		5 h 31 m	"	
		5 h 34 m	"	
		5 h 45 m	"	
		5 h 50 m	0	
		5 h 55 m	"	
		6 h — m	"	

3. Versuch am 28. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation der Blase, Auffangen den Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 45 m 2 ccm St. aur.	4 h 45 m 10 ccm Traubenzucker	4 h 50 m	0	
		5 h — m 5 h 5 m 5 h 10 m 5 h 15 m	Pos. dicht	

4. Versuch am 5. September.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation der Blase, Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h — m 2 ccm St. aur.-Bouilloncultur		4 h 15 m	0	
		4 h 22 m	Pos. spärl.	
		4 h 32 m 4 h 56 m	Pos. dicht	

5. Versuch am 11. September.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation der Harnblase, Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 45 m	4 h 50 m	5 h — m	Pos. dicht	
2 ccm	15 ccm Trau-	5 h 6 m	Pos. spärl.	
St. aur.-	benzucker	5 h 10 m	=	
Bouillon-		5 h 15 m	Pos. dicht	
cultur		5 h 18 m		
		5 h 24 m		
		5 h 30 m		
		5 h 40 m	} Pos. dicht	
		5 h 45 m		
		5 h 50 m		
		5 h 55 m		
		6 h — m	} 0	
		6 h 2 m		
		6 h 5 m	Pos. spärl.	
6 h 15 m		6 h 10 m	Pos. dicht	
1 ccm		6 h 15 m	0	
St. aur.		6 h 25 m	Pos. dicht	

Resultate: Bei Catheterisation der Blase erscheint der Staphylococcus frühestens im Harn:

1. Versuch: nach 59 Min. nach 10 ccm Traubenzucker
2. = = 45 = = 10 ccm =
3. = = 15 = = 10 ccm =
4. = = 22 = ohne Traubenzucker.
5. = = 5 = nach 15 ccm Traubenzucker.

In diesen Versuchen ist der Staphyl. nach 5, 15, 22, 45, 59 Minuten zuerst im Harne erschienen. Der 4. Versuch ist ohne Traubenzucker ausgeführt und ergab das 1. Auftreten nach 22 Minuten, in den übrigen fand Traubenzucker Anwendung.

Die weitere Ausscheidung erfolgte auch hier nicht continuirlich, sondern schubweise in grösseren oder kleineren Intervallen.

Fassen wir das Gesammtresultat unserer Versuche zusammen, so ergiebt sich:

1. Die Mikroorganismen (Staph. aur., Bact. coli, Anthrax) werden nach ihrer Injection in die Blutbahn im normalen blut- und eiweissfreien Harne ausgeschieden.

2. Die Ausscheidung beginnt schon nach wenigen Minuten.

3. Die Ausscheidung ist nicht continuirlich, sondern erfolgt schubweise und ist quantitativ ungleich.

4. Beide Nieren eliminiren die Mikroorganismen weder gleichzeitig noch quantitativ gleichmässig.

5. **Durch Anregung der Harnsecretion kann die Ausscheidung der Mikroorganismen begünstigt werden.**

Dass die Mikroorganismen im normalen Harn, noch mehr aber, dass sie nach sehr kurzer Zeit darin nachzuweisen sind, spricht dafür, dass zu ihrem Durchtritte gröbere anatomische Läsionen, wie Rupturen der Gefässwände und degenerative Zustände der Nierenepithelien nicht nothwendig sind. Auch jene feineren mikroskopischen Veränderungen der Gefässe, welche nach Einigen erst nach 2 Stunden nach der Injection auftreten sollen, können wohl ausgeschlossen werden. In dieser kurzen Zeit (5 Minuten) kann weder Fieber noch der destructive Einfluss der Toxine sich etabliren.

Dass die Art, Grösse, Eigenbewegung der Mikroorganismen von keiner wesentlichen Bedeutung für das Durchtreten sind, ergiebt sich aus einigen Versuchen, bei denen Bact. coli und Anthrax mit demselben Resultate angewendet wurde. Die Ausscheidung dieser begann auch nach 7—10 Minuten.

Gegen den Umstand, dass Bacterien als lebendige Organismen durchtreten, ist ein in den Protokollen nicht angeführter Versuch geltend zu machen, in welchem wir nach intravenöser Injection von Anilinblaukörnchen im centrifugirten Harn Haufen von Anilinkörnchen nach kurzer Zeit mikroskopisch nachweisen konnten.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass in unseren Versuchen der Beweis erbracht wurde, dass die im Blute kreisenden Mikroorganismen durch die vollkommen intacte Niere infolge der physiologischen Function derselben ausgeschieden werden können. Welcher Antheil bei der Ausscheidung der Mikroorganismen dem Glomerulus und welcher den Harnkanälchenepithelien zukommt, kann allein mit Hülfe dieser Versuche nicht entschieden werden. Jedenfalls müssen die Mikroorganismen, um mit dem Harn ausgeschieden zu werden, zuerst Gefässe passiren. — Wenn wir also den Mechanismus der Ausscheidung durch die Niere erklären wollen, so ist die Erklärung in erster Linie daran geknüpft, wie wir uns den Durchtritt der Mikroorganismen oder suspendirter Partikelchen überhaupt durch Gefässe vorstellen sollen. Zur Beantwortung dieser Frage sind im Laufe der Zeit mehrere Anschauungen vorgebracht worden.

Waller, der im Jahre 1848 als Erster den Austritt farbloser Blutkörperchen behauptet hat, ging von der Vorstellung aus, dass sich hierbei in den Wänden der Capillaren Löcher bilden und diese wieder verschlossen werden.

Bei der Entdeckung der Diapedese der rothen Blutkörperchen im Jahre 1865 konnte Stricker[23]) direct unter dem Mikroskop

beobachten, wie ein rothes Blutkörperchen durch die Gefässwand hindurchschlüpft, in einem gewissen Stadium mit der Hälfte seines Leibes noch innerhalb des Gefässes pendelt, später nur mit verdünntem Ende in der Wand steckt und schliesslich das Gefäss verlässt. Diese Beobachtung in Verbindung mit seinen Befunden über Contractilität der Capillaren waren Stricker's Beweise für die Behauptung, dass die Wände der Capillaren wie Protoplasma weich sein müssen und in diesem Zustande suspendirten Theilchen den Durchtritt gestatten können. Für den Durchtritt der weissen Blutkörperchen hat Cohnheim[24]) zuerst auf die „Stomata" recurrirt, welche mit Hülfe der Silberinjection (Recklinghausen), als dunkle Flecke zwischen den Endothellinien der Gefässwände histologisch nachgewiesen wurden.

Pathologische Zustände, welche mit einer Erweiterung der Gefässe einhergehen, sollten nach Cohnheim der Grösse dieser Stomata zu Gute kommen. Diese Anschauung ist später von Cohnheim selbst verlassen worden. In seinen Vorlesungen über allgemeine Pathologie sagt er: „Ich kann auch die Angaben von Jul. Arnold, nach denen bei der Entzündung die natürlichen Stomata zwischen den Endothelzellen sich erweitern resp. in den Kittleisten sich neue Stigmata und Stomata bilden sollen, nicht für besonders glücklich halten."

Zur Erklärung des Durchtrittes corpusculärer Elemente nimmt nun Cohnheim an, dass eine molekuläre Alteration der Gefässwand vorhanden sein müsse, welche die vermehrte Durchlässigkeit bedingt und führt nur verschiedene Factoren wie Anämie, venöse Stauung und die Entzündung an, durch welche diese Alteration hervorgerufen werden kann. — Diese Hypothese der molekulären Alteration wird auch für den Durchtritt der Mikroorganismen von den meisten Autoren mit Ausnahme jener, welche directe Läsionen postuliren, vertreten.

Unsere Versuche ergeben, dass eine solche Hypothese zur Erklärung des Durchtrittsmechanismus überflüssig ist. Wenn die Mikroorganismen schon nach wenigen Minuten nach ihrer Einspritzung ins Blut im Harn erschienen sind, daher die Gefässe schon etwas früher passirt haben müssen, wenn auch leblose Körperchen (Anilinblaukörnchen) aus den Gefässen in den Harn übertreten, ist es doch naheliegender anzunehmen, dass die normale Gefässwand für Mikroorganismen und auch für leblose suspendirte Theilchen durchlässig sei. Den Vorgang des Durchtrittes können wir uns so vorstellen, wie Stricker die Diapedese der rothen Blutkörperchen beschrieben hat.

Bei dieser Erklärung bleibt es allerdings noch ungeklärt, warum die Mikroorganismen einmal im Blute vorhanden nicht immer ausgeschieden werden. Wir haben selbst früher hervorgehoben, dass

die Nieren nicht continuirlich sondern schubweise die Mikroorganismen zur Ausscheidung bringen. Vorläufig kennen wir nur einen Umstand, welcher die Annahme rechtfertigt, dass die Ausscheidung der Mikroorganismen mit den Circulations- und Secretionsverhältnissen zusammenhängt.

Wir wissen, dass nach Infusion von Traubenzucker die Mikroorganismen im Harne nicht nur früher erschienen sind, sondern wenigstens in einigen Versuchen auch reichlicher ausgeschieden wurden. Durch die Infusion wird die Niere zu einer profuseren Secretion angeregt, es wird ein lichter zuckerhaltiger Harn in grosser Menge secernirt.

Wenn wir die Ursache dieser Secretionsvermehrung in Betracht ziehen, wird es plausibel, warum dieser Harn frühzeitiger und in reichlicher Menge Mikroorganismen enthält. Aus den Versuchen von Abeles[25]) geht hervor, wie wir uns die Wirkungsweise dieser „harnfähigen" Substanz vorzustellen haben. Abeles hat nämlich nach den Angaben von C. Ludwig die überlebende Niere durch Zufluss von arteriellem Blut unter constantem Drucke zur Secretion gebracht. Wenn er nun diesem Blute Traubenzucker zugesetzt hat, war die secernirte Harnmenge vermehrt, gleichzeitig hat Gärtner auch beobachtet, dass aus der Vena renalis das Blut in vermehrter Menge tropft.[26]) Ein rascheres Durchströmen des Blutes bei constant gebliebenem Drucke konnte nur durch eine Erweiterung der Gefässe zu Stande kommen. Der Traubenzucker im Blute wirkt also secretionsvermehrend auf die Niere, indem er eine active Hyperämie derselben hervorruft.

Da nun in einem solchen Harne Mikroorganismen eher nachweisbar sind, können wir in der Secretionsvermehrung oder vielmehr in der sie bedingenden Gefässerweiterung ein begünstigendes Moment für die Ausscheidung der Bacterien erblicken. Dass die bei der Gefässdilatation zu Stande gekommene Verdünnung der Wand (Stricker, Biedl[27]), den Durchtritt leichter zulässt) gilt ja auch für die Auswanderung rother und weisser Blutkörperchen.

Aus unseren Versuchen und diesen Auseinandersetzungen geht also hervor, dass:

1. Die Mikroorganismen durch normale Gefässe durchtreten können.

2. Der Durchtritt durch eine active Hyperämie begünstigt wird.

Wien, Anfang October 1895.

Literaturverzeichniss.

1. Ponfick, Archiv f. pathol. Anat. Bd. XLVIII. 1869.
2. A. Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. XLVIII. 1869.
3. Langerhans, Ebenda.
4. F. Hofmann, Zeitschrift f. Biologie. Bd. VIII. S. 153.
5. Röhrig, Berichte der sächs. Gesellsch. d. Wissensch. XXVI. S. 2.
6. Maas, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XII. S. 118.
7. Wiener, Archiv f. exp. Pathol. Bd. XI. 1879.
8. Rütimeyer, Ebenda. Bd. XIV. 1881.
9. Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. II S. 302.
10. Grawitz, Virchow's Archiv. Bd. LXX. 1877.
11. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg. I. 1886.
12. Friedr. Schweizer, Archiv f. pathol. Anat. Bd. CX. 1887.
13. Boccardi, Rif. Medica 131 u. 132. 1888. Ref. Baumgarten's Jahresb. 1888.
14. Konjajeff, Centralbl. f. Bact. Bd. VI. Nr. 29. 1889.
15. Ribbert. Deutsche med. Wochenschr. 1884 u. Nr. 39. 1889.
16. J. Orth, Verhandlungen d. Naturforscher u. Aerzte zu Bremen 1890. S. 185. Lehrbuch der path. Anat. Bd. II. S. 163.
17. Birch-Hirschfeld, Discussion. Verhandlg. der Naturf. zu Bremen 1890.
18. Baumgarten, Mykologie. Bd. II. S. 460.
19. Pernice und Scagliosi, Deutsche med. Wochenschr. XXXIV, 1892.
20. Cavazzani, Centralbl. f. Path. u. path. Anat. IV. S. 11. 1893.
21. Sittmann, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1894.
22. E. Mayer, Archiv f. path. Anat. Bd. CXLI. S. 414. 1895.
23. S. Stricker, Sitzungsber. der Wiener Akademie. Bd. LII. 1865 und Bd. LI. Vorlesungen über Pathologie 1878—1883.
24. Cohnheim, Archiv f. pathol. Anat. Bd. XL. 1867 und Vorlesungen über allgem. Path. Bd. I. S. 237.
25. M. Abeles, Monatshefte f. Chemie. IV. S. 325. 1883.
26. Gärtner, Allgem. Path. d. Harnsecretion in Stricker's Vorlesungen 1883.
27. Biedl, Ueber experimentell erzeugte Aenderungen der Gefässweite, Stricker's Fragmente 1894.

II.

Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren.

Von

M. Nencki, J. P. Pawlow und J. Zaleski.

Die nachfolgenden Untersuchungen bilden eine Vervollständigung und bis zu gewissem Grade einen Abschluss der im XXXII. Bande des Archives von M. Hahn, O. Massen, M. Nencki und J. P. Pawlow publicirten Untersuchung über die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Wir zeigten dort, dass nach erfolgreicher Anlegung der Venenfistel bei den Hunden frühestens nach 10 Tagen, meistens erst nach einigen Wochen sich charakteristische Krankheitssymptome einstellten, wobei wir folgende Stoffwechselveränderungen constatirten:

1. Eine Verminderung der Harnstoffausscheidung bei Hunden, denen die Venenfistel angelegt und ausserdem die Leberarterie unterbunden war.
2. Eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Harn und Unvermögen aus der in den Magen eingeführten Carbaminsäure Harnstoff zu bilden.
3. Die willkürliche Hervorrufung der Vergiftungssymptome durch reichliche Zufuhr stickstoffhaltiger Nahrung oder Ammoniaksalzen.
4. Eine Vermehrung der Harnsäure im Harn.

Gegen die von uns gegebene Erklärung der beobachteten Vergiftungserscheinungen, resp. der Stoffwechseländerung sind namentlich aus dem Laboratorium von Hofmeister in Prag Einwände erhoben worden, auf welche näher einzutreten wir erst dann für zweckmässig erachteten, wenn eine Vorfrage, nämlich die über den Gehalt des Blutes und der Organe an Ammoniak im normalen Zustande und nach Anlegung der Venenfistel erledigt wurde. Zur Zeit, wo wir unsere Untersuchungen anstellten, war eine zuverlässige Methode der Ammoniakbestimmung im Blute und den Geweben erst zu erproben.

Nachdem wir nun in der vorangehenden Mittheilung eine Methode beschrieben haben, mittelst welcher der Ammoniakgehalt des Blutes und der Gewebe mit hinreichender Genauigkeit bestimmt werden kann, haben wir durch eine Reihe von Bestimmungen diese Lücke in unserer ersten Arbeit ausgefüllt. Die nachfolgenden Zeilen werden zeigen, in wiefern unsere erste Deutung der Vergiftungserscheinungen und der Stoffwechselveränderung berechtigt war.

Bevor wir zur Mittheilung der einzelnen Bestimmungen übergehen, ist es zweckmässig, an die von uns ermittelten toxischen Dosen der Carbaminsäure zu erinnern. Wir schicken voraus, dass nach Marfori[1]) die in einer Stunde für ein Kilo Körpergewicht noch vertragene Ammoniakdosis wie folgt ist:

	als kohlensaures Ammoniak,	als milchsaures,	als weinsaures
Kaninchen	20,68 mg	32,8 mg	30,0 mg
Hunde	29,16 mg	62,5—102 mg	61,1—84,7 mg

Die ersten Vergiftungssymptome — Somnolenz und Ataxie — traten in unseren Versuchen nach intavenöser Injection von 0,25 g carbaminsaurem Natron = 0,05 g Ammoniak auf 1 Kilo Körpergewicht auf. Bei Dosen von 0,3 g carbaminsauren Natrons = 0,06 g Ammoniak pro Kilo stellten sich die charakteristischen Symptome ein, wie uncoordinirte Bewegungen, Blindheit und Verlust der Schmerzempfindung. Nach Dosen von 0,6 g = 0,12 g NH_3 pro Kilo traten Krämpfe auf und erst nach noch grösseren Dosen beobachteten wir Tetanus, gefolgt von Opisthotonus und Respirationsstillstand. Sollten z. B. bei einem Hunde von 10 Kilo Körpergewicht die Muskeln 0,02 Proc. Ammoniak enthalten, so würden schon die Muskeln allein — ihr Gewicht = 40 Proz. des Körpergewichtes angenommen — 0,8 g Ammoniak, d. h. bereits eine giftige Dose enthalten. Wir werden weiter unten sehen, dass bei reichlicher Fleischnahrung der Ammoniakgehalt des Hundemuskels noch grösser als der oben angenommene sein kann.

Um Wiederholungen zu vermeiden, schicken wir voraus, dass in den nachfolgenden Versuchen die Thiere stets durch Verbluten getödtet wurden. Die erhaltenen Zahlen beziehen sich also auf blutleere Organe. Muskel und drüsige Organe wurden in der Fleischhackmaschine, die vorher stets sorgfältig gereinigt wurde, zerkleinert. Meistens 1—2 Stunden nach der Verblutung wurden die Organe, resp. das Blut analysirt. Nur in den Fällen, wo von einem Thiere mehr als 6 Bestimmungen ausgeführt werden mussten, wurde das unzerkleinerte Gewebe auf Eis aufbewahrt und am nächsten Tage, aber

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 78.

nicht später als nach 24 Stunden, zur Bestimmung verwendet. Leicht zersetzbare Objecte, wie z. B. Magen- und Darminhalt, Magen- und Darmschleimhaut, Leber und Pankreas wurden stets gleich in Arbeit genommen und nur Muskel und Blut bis zum nächsten Tage aufbewahrt. Das Blut wurde jedesmal während des Aderlasses defibrinirt, so dass die erhaltenen Zahlen auf defibrinirtes Blut sich beziehen. Aus der Lebervene, der Pfortader und ihren Aesten wurde nur so viel Blut entnommen, als gerade für die Bestimmung nothwendig war.

1. Versuch. Ein gesunder Hund, 19 Kilo schwer, mit Fleisch und Milch ernährt, erhält 3 Stunden vor der Operation 800 g Fleisch und 600 ccm Milch. Durch Verbluten aus der Arteria femoralis getödtet. Die Ammoniakbestimmung im Blute und den einzelnen Organen ergab folgende Zahlen:

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Leber	93	23,9	25,7
Milz	27	3,52	13,0
Muskel	128	30,49	23,8
Muskel	119	26,71	22,4
Blut (aus art. fem.)	105	1,89	1,8
Dasselbe Blut mit 0,5 g Harnstoff	100	1,5	1,5

2. Versuch. Gesunder, alter Hund, 17 Kilo schwer, mit Fleisch und Milch ernährt, erhält 4 1/2 Stunden vor der Operation 800 g Fleisch und 600 g Milch. Der Hund wird mit Curare vergiftet und künstliche Athmung eingeleitet. Hierauf werden aus der Pfortader 170 ccm Blut entnommen und dann das Thier durch Verblutung aus der Carotis getödtet.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Leber	62	20,70	33,4	Im Magen noch unverdautes Fleisch. Das Pfortaderblut wurde entnommen unterhalb der Vena pankreatica u. gastrica. Zur Absorption des Ammoniaks für Leber u. Muskel verwendet 20 ccm f. Blut 10 ccm der 1/10-Normalschwefelsäure.
Muskel	81	28,22	34,7	
Blut aus der Carotis	112	1,55	1,4	
Blut aus d. Pfortader	145	12,20	8,4	

3. Versuch. Gesunder Hund, 18 Kilo schwer. Ernährt wie die vorigen, erhält 7 Stunden vor der Operation 800 g Fleisch. Operation wie in vorhergehendem Versuch. Es wird zuerst das Blut aus der Pfort-

ader, hierauf aus der Vena cava inferior entnommen und das Thier durch Verbluten aus der Carotis getödtet.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Blut aus V. cava inf.	119	1,39	1,1	Auch hier wurde das Blut unterhalb der Einmündung der V. pankreatica u. gastrica entnommen.
Blut aus V. portae	135	7,56	5,6	
Blut aus d. Carotis	160	2,04	1,3	

4. Versuch. Da in den beiden vorangehenden Versuchen das Pfortaderblut bedeutend mehr Ammoniak, als das des grossen Kreislaufs enthielt, so wünschten wir den Gehalt an Ammoniak in den Aesten der Pfortader zu ermitteln. Zu dem Zwecke wurde ein junger, grosser Hund, 35 Kilo schwer, der mit Fleisch gefüttert war, verwendet. 7 Stunden nach der letzten Mahlzeit, aus 1 Kilo Fleisch bestehend, Operation wie in vorhergehenden Versuchen. Das Blut wurde zuerst aus der V. pankreatico duodenalis, hierauf aus einer Mesenterialvene, dann aus der V. cava entnommen. Verblutung aus der Carotis.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
V. pankr.-duodenalis	50	6,0	12,0
V. mesenterica . . .	55	4,8	8,7
V. cava inferior . . .	54	1,0	1,9
Art. carotis	55	0,84	1,5

Der kolossale Unterschied in dem Ammoniakgehalte des Blutes aus den Pfortaderästen und dem des grossen Kreislaufs, veranlasste uns, den Versuch noch einmal zu wiederholen.

5. Versuch. Ein gesunder, grosser Hund, 27,6 Kilo schwer, mit Fleisch und Hafersuppe gefüttert, erhält seine letzte Nahrung 9 Stunden vor der Operation. Da man annehmen konnte, dass der hohe Ammoniakgehalt von der Zersetzung des Speisebreies im Darme durch Bacterien, welche nachgewiesenermaassen ihre Wirkung auf Eiweiss am intensivsten im Dickdarme entwickeln, herrührt, so wurde zuerst das Blut aus einer Hämorrhoidalvene entnommen. Wie die Bestimmung zeigt, enthielt die V. pankreatica mehr als doppelt so viel Ammoniak, wie die V. hämorrhoidalis. Die Reihenfolge der Blutentnahme war folgende: V. hämorrhoidalis, mesenterica, pankreatica, cava inferior. Verblutung aus der Carotis.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
V. hämorrhoidalis . .	48	2,8	5,8
V. mesenterica . . .	52	2,5	4,8

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
V. pankreatica . . .	36	4,8	13,3
V. cava inferior . . .	53	1,8	3,3
A. carotis	46	0,8	1,7
Leber	79	22,8	29,0
Milz	37	6,2	16,7
Gehirn	53	5,7	10,7
Muskel	73	7,8	10,7
Nieren	68	13,8	20,3

Durch den nächsten Versuch sollte nun entschieden werden, ob der hohe Ammoniakgehalt der Pfortaderäste einfach vom Speisebrei herrührt, oder auch eine Folge der chemischen Processe in den Verdauungsdrüsen während ihrer Thätigkeit ist.

6. Versuch. Ein Hund, 20,1 Kilo schwer, erhielt um 7 Uhr morgens 1,3 Kilo frisches Fleisch, das er bis 11 Uhr ganz aufgefressen hat. Um 1 Uhr wird der Hund durch Verbluten aus der Art. femoralis getödtet. Im Magen noch 785 g unverdautes Fleisch. Reaction der Masse stark sauer. Im Dünndarm 139 g dünner, alkalisch reagirender Speisebrei.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Darminhalt	70	29,8	42,6	Die Schleimhäute des Magens und des Darmes wurden sorgfältig abpräparirt u. mit einem dünnen Wasserstrahl abgewaschen. Die Bestimmung des NH_3 in der Magenschleimhaut ist misslungen, da die vorgelegten 20 ccm d. $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure z. Absorption d. Ammoniaks nicht ausreichten.
Mageninhalt	75	12,3	16,4	
Schleimhaut d. Darmes	71	16,3	23,0	
Schleimhaut d. Magens	85	31,5 ?	37,1 ?	
Pankreas	36	3,2	8,8	
Leber	55	12,6	22,8	
Lunge	104	1,1	1,1	
Muskel	119	11,0	9,2	

7. Versuch. Der vorhergehende Versuch wurde wiederholt. Hund 22,3 Kilo schwer, 3 Tage vorher mit gekochtem Fleisch gefüttert. 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit durch Verbluten aus der Arteria cruralis getödtet. Zum Vergleiche wurde im reinen Magensafte eines anderen oesophago- und gastrotomirten Hundes der Gehalt an NH_3 bestimmt.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Schleimhaut d. Magens	55	29,0	52,8	
Mageninhalt	77	18,7	24,3	
Schleimhaut d. Darmes	72	30,0	41,7	

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Darminhalt	71	28,5	40,2	Der Mageninhalt = 598 g reagirt sauer; enthält unverdautes Fleisch u. auch Stroh. Darminhalt = 132 g, dünnflüssig, reagirt alkalisch. Zur NH_3-Bestimmung wurde nur Inhalt des Dünndarms mit Ausschluss des Dickdarminhalts verwendet; ebenso nur die Schleimhaut des Dünndarms. Zur Absorption des NH_3 wurden jetzt 30 ccm d. $^1/_{10}$-Normalschwefelsäure genommen.
Pankreas	32	5,1	16,0	
Magensaft d. Hundes	51	2,8	5,4	

8. Versuch. Der Versuch wird wiederholt. Ein Hund 15,5 Kilo schwer, mit gekochtem Fleisch gefüttert, 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit getödtet.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
Magenschleimhaut .	41	17,7	43,2	Der Mageninhalt = 287 g. Reaction stark sauer; enthält unverdautes Fleisch in Stücken, kein Stroh. Der Darminhalt = 66 g, dünnflüssig, von alkalischer Reaction.
Mageninhalt	87	8,6	9,9	
Darmschleimhaut . .	68	19,7	28,9	
Darminhalt	49	11,0	22,4	
Pankreas	34	2,7	7,9	
Leber	80	16,9	21,2	
Muskel	92	17,8	19,4	

Wie man sieht, enthält die Magenschleimhaut stets bedeutend mehr NH_3 als wie der Mageninhalt, so dass etwa die Hälfte des Ammoniaks in den Magenvenen von den chemischen Umsetzungen in der Magenschleimhaut herrührt.

In dem Dünndarminhalt wurden das erste Mal 42,6 mg und in der Dünndarmschleimhaut 23,0 mg gefunden. In dem folgenden Versuche war der Ammoniakgehalt des Darminhaltes und der Darmschleimhaut ziemlich derselbe; 40,2 resp. 41,7. In der letzten Bestimmung ist die Differenz ebenfalls nicht gross, doch enthält hier die Darmschleimhaut merklich mehr NH_3.

Es war unser Wunsch, den Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes mit dem direct aus der Leber abfliessenden Blute der Vena hepatica zu vergleichen. Ohne Zerreissung des Lebergewebes war die Einführung der Canüle in die Lebervene nicht möglich. Um das Lebervenenblut zu erhalten, wurde daher die Bauchaorta vor der Verzweigung

zu den Arteriae iliacae, sodann die Venae phrenicae und die Vena cava inferior direct unter der Leber unterbunden. Das Blut aus der Pfortader, sowie aus der Vena cava inferior oberhalb des Diaphragma, welches letztere nur das Lebervenenblut enthalten konnte, wurde mit einem Troicart entnommen.

9. Versuch. Ein Hund 19,5 Kilo schwer, um 7 Uhr morgens mit 800 g Fleisch gefüttert. Um 1 Uhr Operation nach vorausgegangener Vergiftung mit Curare und eingeleiteter künstlicher Athmung. Da wir auch den Gehalt an Ammoniak in der Lymphe bestimmen wollten, so wurde zunächst der Ductus thoracicus von der Brusthöhle aufgesucht und nach Einführung der Cantüle die Lymphe in einen Messcylinder gesammelt. Anfangs floss die Lymphe in raschen Tropfen, gegen Ende musste durch Kneten der Extremitäten und des Bauches das Ausfliessen unterstützt werden. Nach circa ¾ Stunden wurden 55 ccm der Lymphe gesammelt. Hierauf wurde die Bauchhöhle geöffnet und das Blut in folgender Reihenfolge entnommen: Aus der V. gastrica, pankreatica, V. portae und schliesslich in oben beschriebener Weise aus der V. hepatica.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Gastrica media	39	2,6	6,7
V. pankreatica . . .	50	4,1	8,2
V. portae	50	2	4,0
V. hepatica	98	1,8	1,8
Lymphe	53	0,3	0,57
Leber	106	13,0	12,2
Magenschleimhaut . .	40	17,0	44,9

10. Versuch. Der vorherige Versuch wird wiederholt mit dem Unterschiede, dass zuerst aus der Vena portae mit dem Troicart, hierauf aus der Vena hepatica in der oben angegebenen Weise und schliesslich noch einmal aus der Pfortader das Blut entnommen wird. Hund, 54,0 Kilo schwer, 5 Stunden vorher mit fetter Wurst gefüttert.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gefundenes NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
V. portae I	54	1,9	3,5	Die Bestimmung in dem Lebervenenblute wurde doppelt ausgeführt, ebenso im Harne.
V. hepatica I . . .	51	1,0	2,0	
V. hepatica II . . .	53	1,0	1,9	
V. portae II	68	2,6	3,9	
Harn	25 ccm	35	140	
Harn	25 ccm	37,2	148,8	

Obgleich in den letzten Bestimmungen die Pfortader nicht einmal doppelt so viel Ammoniak als die Lebervene enthielt, so haben wir doch mit Rücksicht darauf, dass in den früheren Bestimmungen die Pfortader 4 und 5 mal mehr Ammoniak als das Blut des grossen

Kreislaufs enthielt, den Harnstoffgehalt, gleichzeitig mit dem Ammoniakgehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes bestimmt. Eine ausführliche Kritik der bisherigen Methoden zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs im Blute hat kürzlich Dr. B. Schöndorff[1]) gegeben. Beiläufig sei bemerkt, dass bei der Fällung des Harnstoffs durch salpetersaures Quecksilberoxyd nach den Angaben von v. Schröder schon desshalb aus einer bekannten Harnstofflösung nicht aller Harnstoff wieder gewonnen werden kann, weil der Harnstoffquecksilberniederschlag in Wasser etwas löslich ist und beim Auswaschen des Niederschlages immer etwas davon in Lösung geht. Auf Grund der Schöndorff'schen Controlversuche haben auch wir ein Volumen Blut mit 2 Vol. Phosphorwolframsäure + Salzsäure versetzt, nach 24 Stunden das Filtrat mit Kalkhydratpulver alkalisch gemacht und im Filtrat den Harnstoff durch Erhitzen mit Phosphorsäure als Ammoniak bestimmt. Von dem gefundenen Ammoniak wurde das durch Destillation im Vacuum erhaltene, präformirte Ammoniak in Abzug gebracht. Nach unserer Ansicht giebt dieses Verfahren ein wenig zu hohe Zahlen, da durch die Mischung von Phosphorwolframsäure mit Salzsäure das im Blute vorhandene Kreatin nicht gefällt wird. Da es sich aber bei uns um Vergleichszahlen handelte, so haben wir den dadurch bedingten Fehler vernachlässigt. In anbetracht, dass das Pfortader- und das Lebervenenblut immerhin nur wenige Milligramme Ammoniak enthalten, während der Harnstoffgehalt des Hundeblutes mehr als 100 mg in 100 ccm Blut betragen kann, waren, selbst wenn die Leber das durch die Pfortader zugeführte Ammoniak, resp. Carbaminsäure vollkommen in Harnstoff umgewandelt hätte, keine grossen Differenzen zwischen dem Pfortader- und dem Lebervenenblute im Harnstoffgehalte zu erwarten. Immerhin war es uns wünschenswerth, durch directen Versuch den wahren Sachverhalt kennen zu lernen.

11. Versuch. Ein Hund, 34,2 Kilo schwer, erhält 5 Stunden vor dem Versuche ein Kilo Fleisch. Operation und die Reihenfolge der Blutentnahme wie im vorhergehenden Versuch.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Harnstoffgehalt in 100 g Blut in mg
Vena portae	42	1,6	3,8	110,3
Vena hepatica	46	0,2	0,5	114,2

Es wurden hier je 50 ccm Blut mit 100 ccm Phosphorwolframsäure gefällt. Die Differenz in dem gefundenen Harnstoffgehalte ist so gering,

1) Pflüger's Archiv. Bd. LIV. S. 423f. 1993.

dass sie innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Da nun bei hungernden Thieren der Harnstoffgehalt des Blutes auf die Hälfte bis ein Drittel sinkt, so wurde der Versuch noch in der Art wiederholt, dass ein Hund, der mehrere Tage hungerte, reichlich mit Fleisch gefüttert und dann während der Verdauung getödtet wurde.

12. Versuch. Ein wohlgenährter Hund, 17,2 Kilo schwer, bekommt, 6 Tage lang keine Nahrung. Am 7. Tage, Morgens 6 Uhr, erhält er 900 g Fleisch. Um 11 Uhr Morgens Operation wie in den vorhergehenden Versuchen.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Harnstoffgehalt in 100 g Blut in mg
V. portae	40	1,4	3,5	101,5
V. hepatica	34	0,5	1,5	105,9
Leber	59	8,1	13,7	—
Mageninhalt	63	14,1	22,4	—
Magenschleimhaut . .	33	10,5	31,8	—

Auch hier liegt also die Differenz in dem gefundenen Harnstoffgehalte innerhalb der Fehlergrenze, wenn auch in beiden Fällen der Harnstoffgehalt des Lebervenenblutes etwas grösser gefunden wurde.

In allen bisher mitgetheilten Versuchen wurden die Hunde vor der Verblutung reichlich mit Fleisch gefüttert. Nichts aber zeigt besser, wie sehr der Ammoniak- resp. Carbaminsäuregehalt des Blutes und der Organe von der Nahrung abhängig ist, als der Vergleich der erhaltenen Zahlen mit denen, die beim absoluten Hungern erhalten werden.

13. Versuch. Ein grosser Hund, 45 Kilo schwer, erhält 4 Tage lang keine Nahrung. Am 5. Tage Entnahme des Blutes und der Organe. Der Hund wird tracheotomirt, das Rückenmark durchschnitten und die verschiedenen Blutarten in folgender Reihenfolge entnommen: Vena pancreatica, V. mesenterica, V. cava inferior, Art. carotis.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg	Bemerkungen
V. pankreatica . . .	62	0,17	0,25	Magen und Darm ganz leer, nur mit etwas Schleim bedeckt.
V. mesenterica . . .	51	0,63	1,2	
V. cava inferior . .	69	1,93	2,8	
Art. carotis	58	0,21	0,38	
Muskel	96	0,67	0,7	
Leber	83	6,05	7,3	
Pankreas	78	2,06	2,6	

14. Versuch. Ein Hund, 14,7 Kilo schwer, hungert nur 2 Tage und wird am 3. Tage durch Verblutung getödtet.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Magenschleimhaut .	59	12,7	21,5
Darmschleimhaut . .	82	13,3	16,2
Pankreas	33	2,0	6,0
Muskel	84	3,9	4,6

Auch bei den Pflanzenfressern enthält die Magenschleimhaut mehr Ammoniak als der Mageninhalt. Den ersten Versuch hierüber haben wir an Kaninchen angestellt. Um die für die Bestimmung nöthige Menge der Magenschleimhaut zu gewinnen, wurden 2 grosse und gleich ernährte Thiere durch Verblutung getödtet. Die Magenschleimhaut, resp. die Organe herauspräparirt, mit einander gleichmässig vermischt und zur Bestimmung verwendet.

15. Versuch.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Magenschleimhaut . .	13	1,1	8.5
Mageninhalt	60	1,92	3,2
Leber	67	2,8	4,2
Muskel	73	3,9	5,3
Blut aus der Carotis	50	0,7	1,4

Bei 2 mit Heu gefütterten Schafen haben wir folgende Zahlen erhalten:

16. Versuch. Schaf 23 Kilo schwer, wird durch Verblutung aus der Art. carotis getödtet.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Magenschleimhaut . .	54	5,9	10,9
Mageninhalt	79	4,8	6,0
Darmschleimhaut . .	64	4,6	7,2
Darminhalt	90	13,9	15,5
Leber	50	6,9	13,9
Nieren	45	4,17	8,6
Pankreas	52	1,8	3,5
Muskel	56	3,3	5,9
Serum des Blutes . .	72	0,5	0,7

17. Versuch. Schaf 21,2 Kilo schwer, wird mit Curare vergiftet und künstliche Athmung eingeleitet. Zunächst wird Lymphe aus dem Ductus thoracicus entnommen, hierauf das Blut aus der Pfortader, dann aus der Vena cava inferior und schliesslich das Thier durch Verbluten

aus der Art. carotis getödtet. Die vier Magen und die Därme sind mit Speisebrei gefüllt. Reaction im Labmagen schwach sauer.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Magenschleimhaut . .	53	6,0	11,4
Mageninhalt	120	8,4	7,0
Muskeln	106	5,4	5,1
Leber	50	5,2	10,4
Pankreas	51	2,4	4,7
Nieren	52	6,6	12,7
V. portae	97	3,2	3,3
V. cava	73	2.1	2,9
Art. carotis	77	0,9	1,1
Lymphe	65	0,3	0,45

Die Bestimmungen bei den Pflanzenfressern wurden mit unserer Unterstützung zum grossen Theil von Herrn Dr. Lundberg ausgeführt. Herr Lundberg hat ferner übernommen, den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe auch bei Fleischfressern unter verschiedenen Ernährungsbedingungen zu bestimmen. Wir erlauben uns aus seinen Bestimmungen noch die bei einem Hunde, der 8 Tage lang nur mit Brot und Milch ernährt wurde, erhaltenen Zahlen hier mitzutheilen. Für 100 g frischer Substanz wurde erhalten NH_3 in Milligrammen. In der Magenschleimhaut 16,0; Mageninhalt 3,4; Darmschleimhaut 9,4; Darminhalt 29,0; Leber 7,6; Muskel 11,3; Gehirn 5,5; Milz 9,1; Pankreas 9,1 Nieren 12,3; im arteriellen Blute 2,7.

Bei einem Pferde, das gegen Diphtherie immunisirt wurde, (das Thier war erst im Beginn der Immunisation und erhielt zum letzten Male 8 ccm der Diphtherietoxins) und durch einen Fall auf den Rücken das Genick brach, haben wir 6 Stunden nach dem Tode in einzelnen Organen und im Serum den Ammoniakgehalt bestimmt und folgende Zahlen erhalten: Gehirn (weisse Substanz) 5,9; Gehirn (graue Substanz) 8,3; Leber 21,6; Milz 7,7; Blutserum 2,2 mg in 100 g frischer Substanz.

Bevor wir aus allen unseren Bestimmungen Schlussfolgerungen ziehen, ist es zweckmässig die erhaltenen Resultate tabellarisch zusammenzustellen. Da die meisten Bestimmungen an mit Fleisch reichlich gefütterten Hunden ausgeführt wurden, so werden wir sie besonders zusammenstellen, wodurch die Schwankungen bei der Fleischnahrung ersichtlich werden. In je einer Rubrik werden wir die nach Hunger, nach Fütterung mit Brot und Milch beim Hund, sowie die beim Kaninchen, Schaf und Pferd erhaltenen Zahlen geben.

Versuch Nr. 12, wo der Hund 6 Tage hungerte und am 7. Tage,

5 Stunden vor der Operation Fleisch erhielt, ist bei der Berechnung der Mittelzahlen nicht aufgenommen worden.

Gehalt des Blutes und der Organe bei Hunden an Ammoniak nach Fleischfütterung in Milligrammen pro 100 g.

Arterielles Blut 1,6 1,4 1,3 1,5 im Mittel 1,5 1,7	**V. pankreatica** 12,0 13,4 11,2 im Mittel 8,2	**Pankreas** 8,8 16,0 10,6 im Mittel 7,9	**Magenschleimhaut** 52,8 43,2 47 im Mittel 44,9
Blut d. V. cava 1,1 1,9 2,1 im Mittel 3,3	**V. mesenterica** 8,7 4,7 6,7 im Mittel	**Milz** 13,0 16,7 14,8 im Mittel	**Mageninhalt** 16,4 24,3 16,9 im Mittel 9,9
Pfortaderblut 8,4 5,6 4,0 5,1 im Mittel 3,7 3,8	**V. gastrica** 6,7 **V. hämorrhoidalis** 5,7 **Lymphe** 0,57	**Muskel** 23,0 34,8 10,7 19,4 im Mittel 9,2 19,4	**Darmschleimhaut** 23,0 41,7 31,2 im Mittel 28,9
V. hepatica 1,8 2,0 1,4 im Mittel 0,5	**Leber** 25,6 33,4 29,0 22,8 24,0 im Mittel 21,2 12,2	**Gehirn** 10,7 **Niere** 20,3 **Lunge** 1,1	**Darminhalt** 42,6 40,2 35,0 im Mittel 22,4

Hunde nach Hunger 4, resp. 2 Tage.

Arterielles Blut 0,38	**V. pankreatica** 0,25	**Muskel** 0,7 u. 4,6	**Darmschleimhaut** 16,2
Blut d. V. cava 2,8	**Leber** 7,3	**Magenschleimhaut** 21,5	
V. mesenterica 1,2	**Pankreas** 2,6 u. 6,0		

Hund mit Milch und Brot ernährt.

Arterielles Blut 2,7	**Milz** 9,1	**Nieren** 12,3	**Darmschleimhaut** 9,4
Leber 7,6	**Muskel** 11,3	**Magenschleimhaut** 16,0	**Darminhalt** 29,0
Pankreas 9,1	**Gehirn** 5,5	**Mageninhalt** 3,4	

Schaf **Arterielles Blut** 1,1	**Blut der V. cava** 2,9	**Lymphe** 0,45	**Leber** 13,9 10,4 12,1 im Mittel
Blutserum 0,7	**Blut der V. portae** 3,3	**Muskel** 5,9 5,1 5,5 im Mittel	**Pankreas** 3,5 4,7 4,1 im Mittel

Schaf Niere 8,6 } 10,6 im Mittel 12,7 }	Darmschleimhaut 7,2	Leber 4,2	Leber 21,6
	Darminhalt 15,5	Magenschleimhaut 8,5	Milz 7,7
Magenschleimhaut 10,9 } 11,1 im Mittel 11,4 }	**Kaninchen** Arterielles Blut 1,4	Mageninhalt 3,2	Graue Substanz d. Gehirns 8,3
Mageninhalt 6,0 } 6,5 im Mittel 7,0 }	Muskel 5,3	**Pferd** Blutserum 2,2	Weisse Substanz d. Gehirns 5,9

Aus unseren Bestimmungen geht hervor;

1. Dass bei mit Fleisch genährten Hunden das arterielle Blut einen ziemlich constanten Gehalt an Ammoniak hat, der 1,3—1,7, im Mittel 1,5 mg für 100 g beträgt.

2. Dass das Pfortaderblut in seinem Ammoniakgehalte viel schwankender ist. 3,6—8,4, im Mittel 5,1. Es enthält 3—4 mal mehr Ammoniak als das arterielle und 3,5 mal mehr, als das der Lebervene. Es folgt daraus, dass das von dem Verdauungscanal durch die V. portae der Leber zugeführte Ammoniak, resp. Carbaminsäure, in ihr zurückgehalten, und wie wir das auf Grund der bisherigen Untersuchungen sagen können, in Harnstoff umgewandelt werden.

3. Noch höheren Ammoniakgehalt als in der Pfortader finden wir bei Fleischnahrung in ihren Aesten — in V. pankreatica 11,2; in V. mesenterica 6,7; V. gastrica 6,7. Offenbar wird dieser hohe Ammoniakgehalt in den von dem Verdauungscanal kommenden Aesten der Pfortader durch das hinzukommende Milzvenenblut herabgedrückt.

4. In der Lymphe ist der Ammoniakgehalt nur ein minimaler, etwa ein Drittel von dem des arteriellen Blutes.

5. Wie sehr der Ammoniakgehalt des Blutes und der Gewebe von der Nahrung abhängig ist, zeigt schlagend der Versuch mit hungernden Hunden. Nach 4 tägigem Hunger enthielt das arterielle Blut nur 0,38; das der V. mesenterica 1,2 und der V. pankreatica 0,25 mg NH_3. Auffallenderweise enthielt dann das Blut der V. cava relativ viel NH_3, nämlich 2,8 mg. Auch bei Fütterung mit Milch und Brot, wo der Gehalt der Organe an NH_3 merklich geringer ist, enthielt das arterielle Blut verhältnissmässig viel, nämlich 2,7 mg NH_3. Doch bedarf es wiederholter Bestimmungen, bevor ein bestimmter Schluss hieraus gezogen werden kann.

Wie gross die Menge des von dem Verdauungscanal herstammenden, durch die Pfortader der Leber zugeführten und in ihr zurückgehaltenen Ammoniaks ist, liesse sich erst dann beurtheilen, wenn die Stromgeschwindigkeit in der Pfortader und der Leberarterie unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen genau bekannt wäre. Auf unsere Bitte hatte Herr Prof. Cybulski in Krakau die grosse Freundlichkeit, mit dem von ihm construirten Apparate die Geschwindigkeit des Blutstromes in der Pfortader zu bestimmen. Nach seiner brieflichen Mittheilung ergab ihm ein genau ausgeführter Versuch folgende Zahlen: Gewicht des Hundes 9,5 Kilo, Gewicht der Leber 263 g. Die Menge des die Pfortader durchströmenden Blutes schwankte zwischen 2,35—2,7 ccm in der Secunde = 8460—9720, im Mittel 9090 ccm in einer Stunde. Leider ist nicht angegeben, ob der Versuch während der Verdauung oder im nüchternen Zustande ausgeführt wurde. Durch die Arterie erhält die Leber 1,5 mg, durch die Pfortader 5,1; im ganzen 6,6 mg in 100 ccm. Von den 6,6 mg gehen in die Lebervene 1,4 über, folglich würden 5,2 mg in der Leber zurückgehalten. Für die in unserem Falle durchfliessende Blutmenge = 9090 ccm berechnet sich die Menge des an die Leber in einer Stunde abgegebenen Ammoniaks auf 0,47 g. In den 10 nach reichlicher Fleischnahrung folgenden Verdauungsstunden würde der Hund (9,5 Kilo schwer) etwa 4,73 g Ammoniak, vom Verdauungscanal herrührend in der Leber zu Harnstoff umsetzen, was 8,3 g Harnstoff entsprechen würde. Hoffentlich werden in nicht allzuferner Zeit weitere Bestimmungen der Stromgeschwindigkeit in der Pfortader unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen, die Prof. Cybulski in Aussicht gestellt hat, uns hierüber genauere Kenntniss verschaffen.

Das vom Verdauungscanal der Leber zuströmende Ammoniak ist doppelten Ursprungs. Ein Theil davon rührt vom Ammoniakgehalt der Nahrungsstoffe, resp. der Zersetzung des Speisebreis im Darme, der andere zweifellos von den chemischen Umsetzungen in den Schleimhäuten, namentlich der Magenschleimhaut, während der Secretion des Saftes her. Der durchschnittliche Ammoniakgehalt im Mageninhalt ist in unseren Versuchen = 16,9 mg auf 100 g Substanz. Fast denselben Werth, nämlich 17 mg pro 100 g erhielt Dr. H. Strauss[1]) als die häufigste Zahl bei seinen Ammoniakbestimmungen im menschlichen Mageninhalt. Bei Pflanzenfressern, sowie bei Hunden nach Fütterung mit Milch und Brot ist der Ammoniakgehalt im Mageninhalt geringer. Auch im Darminhalt finden wir den höchsten Am-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1893. Nr. 17.

moniakgehalt bei Fleischfütterung. Bei gemischter Kost reagirt der menschliche Dünndarminhalt bis zu der Ileocöcalklappe sauer; ebenso bei Hunden nach gemischter oder vorwiegender Brotnahrung. Nach reichlicher Fleischfütterung reagirte der Dünndarminhalt alkalisch und enthielt bis zu 42 mg NH_3 pro 100 g. Der Ammoniakgehalt im Dünndarminhalt beim Pflanzenfresser und beim Hund nach gemischter Nahrung ist immer geringer.

Constant, sowohl beim Hunde wie beim Pflanzenfresser ist der Ammoniakgehalt der Magenschleimhaut mehr als doppelt so gross als wie der des Mageninhalts. Dieser hohe Ammoniakgehalt deutet auf eine energische und weitgehende Zersetzung der Proteïnsubstanzen in der Magenschleimhaut während der Saftbildung. Schon im nüchternen Zustande, wo der Magen leer ist, enthält die Magenschleimhaut 20 mg NH_3 pro 100 g. Dieser Ammoniakgehalt steigt während der Secretion des Saftes auf mehr als das Doppelte. Einen entscheidenden Beweis dafür, dass der hohe Ammoniakgehalt der Magenschleimhaut einzig und allein den chemischen Processen während der Drüsenthätigkeit seinen Ursprung verdankt, glauben wir durch folgenden Versuch geliefert zu haben:

Ein ösophago- und gastrotomirter Hund, 33 Kilo schwer, von dem wir seit mehreren Jahren Magensaft entnahmen und an welchem die in diesem Archiv [1]) publicirten Arbeiten über den Magensaft und das Pepsin bei Hunden und über die Bildung von Bromwasserstoff im Magensafte aus Bromnatrium ausgeführt wurden, wurde für diesen Versuch geopfert. Der Hund war vollkommen gesund und erhielt in den letzten Wochen täglich 700 g Fleisch, 1200 ccm Milch und 100 g Brot. Zwei Tage vor dem Versuche erhielt er durch die Magenfistel seine letzte Portion Fleisch. Am folgenden Tage morgens 6 Uhr nur 600 g Milch. Am nächsten Tage morgens 600 g Wasser durch die Schlundsonde. Um 2 Uhr begannen wir mit der Scheinfütterung. Der Hund frass gierig das Fleisch, das zum Halse wieder herausfiel und wie immer, genau 6 Minuten später, begann die Saftsecretion. Während $2^1/_2$ stündiger Scheinfütterung wurden 270 ccm vollkommen reinen Saftes gesammelt. Sofort hierauf wurde der Hund aufgebunden und aus Arteria femoralis verblutet. Der Magen war ganz leer; auch im Darme waren nur minimale Mengen von Schleim vorhanden. Die Magen- und Darmschleimhaut wurden herauspräparirt und darin, sowie im Magensafte, der Leber und im Pankreas der Ammoniakgehalt bestimmt. Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

1) Bd. XXXIII. S. 336 und Bd. XXXIV. S. 310.

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Magenschleimhaut . .	45	19,0	42,2
Darmschleimhaut . .	51	12,5	24,6
Pankreas	37	6,9	18,6
Leber	76	16,2	21,3
Magensaft	50	2,0	4,0

Wir finden demnach nach der Scheinfütterung bei leerem Magen den gleichen hohen Ammoniakgehalt in der Magenschleimhaut, wie nach reichlicher Fleischfütterung. Ein geringer Theil des Ammoniaks geht in den Magensaft über. Der hohe Ammoniakgehalt in der V. pankreatica rührt jedenfalls von den chemischen Processen in dem secernirenden Pankreas her. Das Gleiche gilt wohl von den Mundspeicheldrüsen. Einer früheren Bestimmung Wurster's[1]) zu Folge enthält der Mundspeichel in 100 g 13,6 mg NH_3. Aus den Versuchen Panum's[2]) und anderer ist es bekannt, dass nach Nahrungszufuhr etwa die Hälfte des in Form von Eiweiss zugeführten Stickstoffs in den ersten 6 Stunden als Harnstoff ausgeschieden werden. Ein Theil dieses Harnstoffs rührt jedenfalls her von dem, durch die Arbeit der Verdauungsdrüsen, gebildeten Ammoniak.

Ist bei Säugethieren die Leber der ausschliessliche Sitz der Harnstoffbildung? Am Schlusse unserer Arbeit über die Folgen der Eck-schen Fistel[3]) kamen wir zu folgendem Ergebniss: „Es bleibt unentschieden, ob bei den Säugethieren die Leber das einzige Organ ist, das aus carbaminsaurem Ammoniak Harnstoff bildet, da Hunde mit fast gänzlich exstirpirter Leber oder mit Venenfistel und unterbundener Leberarterie noch immer Harnstoff in ihrem Harne hatten.“ Jetzt wissen wir, dass ein erheblicher Theil des täglich ausgeschiedenen Harnstoffs von dem Ammoniak herrührt, das durch die Pfortader der Leber zugeführt wird. Unsere Untersuchungen zeigen aber, dass ausser der Leber noch alle anderen Organe, so namentlich die Muskeln einen erheblich höheren Ammoniakgehalt als das Blut des grossen Kreislaufs haben. Die Versuche v. Schröders[4]), sowie die von Salomon[5]) sprechen aber dafür, dass Muskel und Niere nicht im

1) Berichte der deutschen chem. Ges. 1889. S. 1903.

2) Vgl. in Maly's Jahresb. f. 1874, 1885 und 1887 die Arbeiten v. Herzfeld, sowie Gley u. Ch. Richet, wo die letztgenannten Autoren dasselbe auch für den Menschen bestätigen.

3) Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 209.

4) Ebenda. Bd. XV. S. 382.

5) Virchow's Archiv. Bd. LXXIX. S. 149.

Stande sind, aus Ammoniaksalzen Harnstoff zu bilden. Ein weiterer Beweis dafür, dass der Muskel keinen Harnstoff bildet, dürfte die Thatsache sein, dass in demselben kein Harnstoff gefunden wird.

Bevor wir auf die Beantwortung der obigen Frage eintreten, ist es am Platze die Resultate unserer Analysen des Blutes und der Organe eines Hundes mit Venenfistel und Vergiftung mit Ammoniak mitzutheilen.

Einem männlichen Hunde, 22,2 kg schwer, wird am 20. Mai die Venenfistel angelegt. Der Hund überlebt die Operation und nach zehntägiger sorgfältiger Pflege erholt er sich von dem schweren Eingriffe. Am 1. Juni ist der Hund ganz munter. Sein Gewicht = 18,3 kg. An diesem Tage wird aus einem Aste der Arteria femoralis etwas Blut zur Ammoniakbestimmung entnommen. Gefunden in 42 g Blut 0,6 mg NH_3 = 1,4 mg in 100 g, also ganz normaler Ammoniakgehalt. Während bis dahin der Hund vorwiegend mit Milch und Bouillon ernährt war, gehen wir jetzt zu stickstoffreicher Nahrung über.

2. Juni. Gewicht des Hundes 17,9 kg. 10 Uhr Morgens erhält der Hund per Schlundsonde 400 ccm Milch + 40 g Fleischpulver. Um 11 Uhr frisst er von selber noch 40 g Fleischpulver. Um 7 Uhr Abends erhält er 400 ccm Milch + 50 g Fleischpulver. Um 8 Uhr Abends 300 cm Bouillon und 30 g Fleischpulver. Eine halbe Stunde später erbricht der Hund fast Alles. 11½ Uhr Nachts hat er wiederum erbrochen.

3. Juni. Früh morgens frisst der Hund von selber 56 g Fleisch und 100 g Wurst. Nachmittags 3½ Uhr frisst er noch von selber 60 g Wurst und um 4 Uhr erhält er per Schlundsonde 500 g Milch mit 40 g Fleischpulver. In der Nacht hat der Hund erbrochen. Der am Morgen des dritten Juni in ein untergehaltenes Gefäss gelassene Harn von spec. Gew. 1,037 reagirt alkalisch und enthält Carbaminsäure. Es wird darin Ammoniak nach unserem Verfahren und der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Gefunden in 100 ccm Harn: 0,1435 g NH_3, entsprechend 0,118 g N; ferner 2,47 g Gesammtstickstoff. Das Verhältniss des Ammoniakstickstoffs zu Gesammtstickstoff ist = 4,8 : 100.

4. Juni. Gewicht des Hundes 18,2 kg. 11 Uhr Morgens erhält er 500 g Milch mit 60 g Fleischpulver. 3 Uhr Mittags 500 g Milch mit 70 g Fleischpulver, um 7 Uhr Abends 500 g Milch mit 70 g Fleischpulver. Eine halbe Stunde darauf wird der Hund aufgeregt, läuft im Zimmer umher und bellt verschiedene Gegenstände an; um 9 Uhr starkes Erbrechen. Der um 4 Uhr Abends in ein untergehaltenes Gefäss gelassene Harn reagirt schwach alkalisch; spec. Gew. 1,035. Mit dem gleichen Volumen abgekühlter concentrirter Salpetersäure versetzt, erstarrt er zu einem Krystallbrei des salpetersauren Harnstoffs und giebt Carbaminsäurereaction. Die Analyse lieferte folgende Zahlen: Gesammtstickstoff 2,21 Proc.; Ammoniak gefunden 0,1789 = 0,1471 Proc. Stickstoff im Ammoniak. Das Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff ist = 6,6 : 100. Hier ist der Ammoniakstickstoff schon merklich erhöht.

In unseren früheren Versuchen[1]) fanden wir, dass der Ammoniakstickstoff im Hundeharn im Mittel 3,8 Proc. des Gesammtstickstoffs beträgt. Für menschlichen Harn beim Gesunden und bei gemischter Kost schwankt diese Zahl nach Weintraud[2]) zwischen 3,5—5,0 Proc. und war im Mittel aus 15 Beobachtungen = 4,1 Proc.

5. Juni. Am Morgen befindet sich der Hund relativ wohl. Sein Gewicht beträgt 18,6 kg. Der Hund erhält um 11 Uhr Morgens 500 ccm Milch mit 70 g Fleischpulver. Um 3 Uhr 500 ccm Milch mit 70 g Fleischpulver. Um 1/28 Uhr 300 ccm Milch mit 50 g Fleischpulver. Gleich darauf erbricht der Hund fast die ganze Nahrung. Der an diesem Tage gelassene Harn reagirt alkalisch. Spec. Gew. 1,019; qualitativ ist darin Carbaminsäure nachweisbar. Die Stickstoffbestimmungen ergaben darin folgende Zahlen: Gesammtstickstoff 0,97 Proc.; Ammoniak gefunden 0,0455 Proc. = 0,0376 Proc. Ammoniakstickstoff. Ammoniakstickstoff: Gesammtstickstoff = 3,9 : 100.

6. Juni. Gewicht des Hundes 18,3 kg. Er erhält um 11 Uhr Morgens 500 ccm Milch mit 150 g Fleischpulver. Um 4 Uhr erbricht der Hund 460 g flüssigen Mageninhalts. Es werden ihm hierauf aus einem Ast der Arteria femoralis der anderen Seite 100 ccm Blut zur Analyse entzogen. Um 6 Uhr erhält er 500 ccm Milch mit 50 g Fleischpulver, die er nicht mehr erbricht. Die Ammoniakbestimmung im Blute ergiebt folgende Zahlen: In 41 gr Blut gefunden 1,0 mg NH_3 = 2,4 mg in 100. Der an diesem Tage gelassene Harn ist stark alkalisch von hohem spec. Gew. = 1,038. Die Stickstoffbestimmungen im Harne ergaben: Gesammtstickstoff = 2,60 Proc.; Ammoniak = 0,1604 Proc. = 0,1319 Proc. Ammoniakstickstoff. Ammoniakstickstoff : Gesammtstickstoff = 5,1 : 100.

7. Juni. Gewicht des Hundes 18,3 kg. Erhält um 11 Uhr Morgens und 6 Uhr Abends 500 g Milch mit 70 g Fleischpulver; in der Nacht erbricht der Hund.

8. Juni. Gewicht des Hundes 18,1 kg. Er erhält um 11 Uhr Morgens und 6 Uhr Abends je 400 g Milch mit 100 g Fleischpulver. Um 1/27 Uhr Abends Erbrechen, das sich in der Nacht noch zwei Mal wiederholt. Die Stickstoffbestimmungen im Harne ergeben folgende Zahlen: Gesammtstickstoff = 3,0 Proc.; Ammoniak = 0,1671 Proc. = 0,1374 Proc. Ammoniakstickstoff. Ammoniakstickstoff : Gesammtstickstoff = 4,5 : 100.

9. Juni. Gewicht des Hundes 18,0 kg. Der Hund ist schwach, kann nicht gut auf den Beinen stehen. Im Laufe des Tages bessert sich sein Zustand. Er erhält um 11 und um 6 Uhr je 400 g Milch mit 100 gr Fleischpulver. Um 7 Uhr Erbrechen.

10. Juni. Gewicht des Hundes 17,9 kg. Er erhält die Nahrung wie am vorigen Tage. Sein Zustand ist gut, er läuft auf dem Hofe herum und erbricht erst in der Nacht. Der im Laufe des Tages gelassene Harn reagirt stark alkalisch. Spec. Gew. 1,042. Gefunden Gesammtstickstoff 3,19 Proc.; Ammoniak 0,1739 Proc. = 0,1426 Proc. Ammoniakstickstoff. Ammoniakstickstoff : Gesammtstickstoff = 4,47 : 100.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 192.

2) Ebenda. Bd. XXXI. S. 36.

11. Juni. Der Hund erhält die gleiche Nahrung wie am vorigen Tage; in der Nacht Erbrechen.

12. Juni. Gewicht des Hundes 17,9 kg. Der Allgemeinzustand des Thieres wie an den vorhergehenden Tagen anscheinend gut. Der Hund wird nur von grossem Durst geplagt und trinkt gierig die ihm vorgesetzte Milch, wovon er im Laufe des Tages mehr als 1 1/2 Liter getrunken. Jede andere Nahrung, selbst Wurst, verweigert er. In der Nacht Erbrechen.

13. Juni. Gewicht 18,0 kg. Morgens der Zustand anscheinend gut. Der Hund erhält um 11 Uhr 400 g Milch mit 100 g Fleischpulver und im Laufe des Tages noch ein Liter Milch. Der Hund erbricht nicht, ist aber gegen Abend sehr schwach.

14. Juni. Gewicht 18,3 kg. Um 6 Uhr Morgens ist der Hund sehr schwach, Zittern und unsicherer Gang. Gegen 9 Uhr ist das Befinden besser; um 11 Uhr erhält der Hund in 400 g Milch 100 g 15 proc. Lösung von neutralem citronensaurem Ammoniak. Durch einen von Herrn Doctor E. J. Kotljar am gesunden Hunde von gleichem Gewicht angestellten Controllversuch, haben wir gesehen, dass diese Dose bei gesunden Hunden weder Erbrechen noch irgend welche Störungen des Wohlbefindens zur Folge hatte. Eine Viertelstunde, nachdem wir unserem Hunde die Ammoniaklösung per Schlundsonde injicirten, erbrach er den grössten Theil der Flüssigkeit. Um 12 Uhr wurde ihm reine Milch vorgesetzt, die er jedoch nicht trinken wollte. Kurz darauf verfiel er in klonische, etwa 10 Minuten dauernde Krämpfe, dazu trat Anästhesie und vollkommene Blindheit. In diesem Stadium der Vergiftung wurde er aufgebunden und aus der Carotis verblutet. Die Autopsie ergab: starkes Fettpolster und reichliche Fettablagerung im Netz und um die Nieren. Die Leber sehr verkleinert, mehr als auf die Hälfte des normalen Volumens und von gelber Färbung. Die von Dr. Selinow ausgeführte mikroskopische Untersuchung ergab Atrophie der Leberzellen und fettige Degeneration derselben. In den Nieren war stark ausgesprochene, trübe Schwellung der Epithelzellen der Harnkanälchen. Die makroskopische Untersuchung des Herzens, der Schleimhaut, des Magens und des Darms, sowie der Milz, hat keine merklichen Veränderungen ergeben. Die herauspräparirte Stelle, wo die Venen vernäht waren, zeigte eine 1 cm weite Oeffnung, die in der Mitte durch eine schmale, etwa 1 mm breite Schicht von neugebildetem Gewebe überbrückt war. Jedenfalls war die Oeffnung gross genug, um alles Blut der Pfortader in die Vena cava hindurchzulassen. Die sofort vorgenommenen Ammoniakbestimmungen in den einzelnen Organen, im Blute und im Harne, ergaben folgendes Resultat:

Name des Organs	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	Gef. NH_3 in mg	In 100 g Substanz NH_3 in mg
Blut aus der Carotis	40	2,2	5,5
Magenschleimhaut .	46	19,6	42,6
Leber	49	9,8	20
Muskel	55	8,6	15,6
Gehirn	84	17,6	20,9
Nieren	73	14,0	19,2

In der Blase waren 180 cm eiweissfreien Harns (wie überhaupt der Harn des Hundes stets eiweissfrei war), von schwach saurer Reaction, spec. Gewicht 1,015. Bei den Stickstoffbestimmungen desselben wurden folgende Zahlen erhalten: Gesammtstickstoff 1,05 Proc.; Ammoniak 0,2093 Proc. = 0,1723 Proc. Ammoniakstickstoff. Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff = 16,4 : 100.

Wenn wir die Resultate dieses Versuches zusammenfassen, so sehen wir, dass nach erfolgter Wundverheilung der Ammoniakgehalt des Blutes ein normaler ist. Mit dem Uebergange zu stickstoffreicher Nahrung steigt der Ammoniakgehalt des arteriellen Blutes von 1,4 auf 2,4 mg. Dabei ist das Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff nur um ein weniges über das normale erhöht. Selbst am 4. Juni, wo dem Hunde eine grosse Menge Fleischpulver aufgezwungen wurde und er die ersten Symptome der Carbaminsäurevergiftung zeigte, betrug der Ammoniakstickstoff nur 6,4 Proc. des Gesammtstickstoffs. An anderen Tagen ist das Verhältniss fast normal. Der Grund hiervon liegt darin, dass der Hund trotz fortschreitender Erkrankung der Leber durch fast tägliches Erbrechen sich des überschüssigen Stickstoffes entledigte. Am 13. Juni erbrach der Hund nicht und am folgenden Tage war die Folge das Auftreten von Vergiftungssymptomen, welche durch die Eingabe von citronensaurem Ammoniak bedeutend gesteigert wurden. Die Untersuchung des Blutes und der Organe zur Zeit, wo der Hund Krämpfe, Anästhesie und Amaurose hatte, bestätigte einerseits die auf Grund unserer ersten Untersuchung ausgesprochene Ansicht, dass nach Anlegung der Eckschen Fistel die Ursache der beobachteten Vergiftungserscheinungen in der Anhäufung von Carbaminsäure im Blute und den Organen liegt; *andererseits giebt sie den schönsten Beweis dafür, dass die Leber selbst unter physiologischen Verhältnissen den Organismus fortwährend vor Ammoniak- resp. Carbaminsäurevergiftung schützt. In der That, zur Zeit, wo unser Hund die schweren Vergiftungserscheinungen zeigte, enthält das arterielle Blut fast dieselbe Menge Ammoniak (5,4) wie sie bei Fleischnahrung durch das Pfortaderblut (5,1) täglich der Leber zugeführt wird. Die Leber ist also der treue Wächter des Organismus, der die von dem Verdauungscanal kommende, für die anderen Organe giftigen Substanzen in ungiftige verwandelt; denn, was für Ammoniak gilt, dürfte auch nach der Analogie für die substituirten Ammoniake, verschiedene Pflanzenalkaloide, Bacteriengifte, u. s. w. gelten.* Bekanntlich wirken viele von den Bacterientoxinen nur nach

directer Injection in das Blut giftig und nicht vom Magen aus. Es wiederholt sich auch hier, was wir schon in unserer ersten Arbeit hervorgehoben haben[1]), dass die Ammoniakmenge im Harne, absolut genommen, gar nicht sehr bedeutend zu sein braucht und dass es hauptsächlich auf das relative Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff ankommt. In vorliegendem Falle enthielt der Harn 0,2 Proc. NH_3; das Verhältniss aber war = 16,4 : 100. In unseren früheren Versuchen war der Ammoniakgehalt des Harnes vor der Operation in einem Falle z. B. 0,5 Proc.; sein Verhältniss zum Gesammtstickstoff wie 4 : 100. Nach der Operation, zur Zeit wo die Thiere intensive Vergiftungserscheinungen zeigten, betrug der Ammoniakstickstoff 10—20 Proc. des Gesammtstickstoffs. Interessant ist es, damit die von Weintraud[2]) und Münzer[3]) am Menschen gemachten Beobachtungen zu vergleichen. So konnte Weintraud nur in einem Falle von Lebercirrhose, wo der Patient schon in tiefem Coma lag, etwa 10 Stunden vor dem Tode das Unvermögen der Leber, aus citronensaurem Ammoniak Harnstoff zu bilden, constatiren. In den zwei von Münzer mitgetheilten Fällen von acuter, gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung, wo auch die mikroskopische Untersuchung einen vollständigen, nekrotischen und fettigen Zerfall der Leberzellen constatirte, war in dem kurz vor dem Tode entnommenen Harne das Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff wie 70,0 resp. 32,6 : 100. Auf Grund seiner Beobachtung am Menschen sagt Weintraud, dass die harnstoffbildende Function der Leber eine, für den Organismus derart bedeutsame ist, dass wahrnehmbare Störungen derselben mit dem Fortbestehen des Lebens sich nicht vereinbaren lassen. Dieser Satz bedarf in sofern einer Berichtigung, als im Thierexperiment schon lange vor dem Tode diese Störung wahrgenommen werden kann. So ertragen die Hunde mit Eck'scher Fistel keine Fleischfütterung, vermögen nicht verfütterte Ammoniaksalze in Harnstoff umzuwandeln und zeigen nach Dosen, die für gesunde Thiere indifferent sind, die hochgradigsten Vergiftungserscheinungen. Ein wahrnehmbares Zeichen auch beim Menschen ist der gesteigerte Procentgehalt des Ammoniakstickstoffs im Harn. In den Fällen, wo nach Eingabe von Ammoniaksalzen keine Steigerung im Procentgehalt des Ammoniakstickstoffs stattfindet, ist offenbar die Zahl der functionsfähigen Leberzellen gross genug, um noch dieses Plus von NH_3 zu bewältigen. Wie die klinische Beobachtung

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 193f.
2) Ebenda. Bd. XXXI. S. 37.
3) Ebenda. Bd. XXXIII. S. 193f.

und das Thierexperiment zeigt, vermag selbst nach sehr umfangreichen Verödungen des Leberparenchyms, der zurückbleibende, functionsfähige Rest der Zellen den zur Erhaltung des Lebens nöthigen Dienst zu versehen. Dem analog sind auch die an der Schilddrüse gemachten Beobachtungen.

Der Ammoniakgehalt der Leber, der Muskeln, der Nieren und der Magenschleimhaut des Venenfistelhundes, weicht nicht von dem der gesunden Hunde ab. Ausser Blut zeigt nur das Gehirn einen doppelt so grossen Ammoniakgehalt (20,9) als wie beim Hunde nach Fleischfütterung (10,7). Nach Brot- und Milchfütterung fanden wir im Hundehirn 5,5 und beim Pferd in der grauen Substanz 8,3, in der weissen 5,9 mg NH_3 in 100 g. Dieser Umstand ist beachtenswerth und vielleicht sind die bei unseren Hunden, sowie beim Menschen beobachteten cerebralen Störungen hierauf zurückzuführen. Bemerkenswerth ist ferner der Fettansatz und die Thatsache, dass während der zwei Wochen forcirter, stickstoffreicher Nahrung das Körpergewicht des Hundes constant blieb; im Gegensatz zu unseren früheren Venenfistelhunden, die fortdauernd bis zum Tode an Körpergewicht abnahmen.

Der von Lieblein[1]) gegen uns erhobene Einwand, es sei die im Harne gefundene Ammoniakmenge viel zu gering, um daraus die nach der Eck'schen Fistel, resp. nach der Leberexstirpation auftretenden Intoxicationserscheinungen zu erklären, erledigt sich durch die voranstehenden Zahlen. Thatsächlich zeigen die Hunde mit Eck'scher Fistel nach Fütterung mit carbaminsaurem Natron oder citronensaurem Ammoniak in Dosen, welche für gleich grosse Hunde ganz unschädlich sind, die intensivsten Vergiftungserscheinungen. Die Menge des Ammoniaks im Blute des Hundes zur Zeit der schweren Vergiftung, war absolut genommen, ganz gering — 5,5 mg in 100 ccm Blut. — Sie überstieg aber den normalen Gehalt des arteriellen Blutes um das 3,66 fache! Der Grund, weshalb die Thiere mit Venenfistel oder nach Zerstörung des Lebergewebes schon bei so niedrigem Ammoniakgehalte des Blutes vergiftet wurden, liegt eben darin, dass die Leber das Ammoniak nicht mehr oder nicht vollständig zu Harnstoff umwandeln kann. Gesunden Thieren müssen unvergleichlich grössere Dosen von carbaminsauren Salzen — 0,3—0,6 g per Kilo — intravenös beigebracht werden, um ähnliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, wovon sich meistens die Thiere auch bald erholen, denn die Umwand-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 335.

lung des Ammoniaks resp. der Carbaminsäure zu Harnstoff ist eine fast momentane. Zur Zeit wo der Hund im arteriellen Blute 5,5 mg NH_3 hatte, enthielt der Harn nur 0,2 Proc. Ammoniak. Absolut genommen, ist diese Menge gar nicht abnorm gross. Der Procentgehalt an Ammoniak im Harne gesunder Thiere ist öfters ebenso gross. Maassgebend ist hier das Verhältniss von Ammoniakstickstoff zu Gesammtstickstoff, das in vorliegendem Falle statt 4 : 100, 16,4 : 100 beträgt.

Von allen operativen Eingriffen, welche zur Erklärung der Leberfunction gemacht wurden — Unterbindung der 3 Darmarterien, Leberexstirpation, Venenfistel, Eingiessen von Säure in den Ductus choledochus — hat die Venenfistel am meisten zur Aufklärung beigetragen. Hier sehen wir den ursächlichen Zusammenhang: Ableitung des Pfortaderblutes in die Vena cava, wodurch der Leber die Möglichkeit genommen ist, das Ammoniak des Pfortaderblutes in Harnstoff umzuwandeln; Anhäufung des Ammoniaks im Blute; Intoxication. Hier kann von „einer tiefgreifenden Abnahme aller vitalen Functionen, welche in letzter Reihe auch die elementarsten chemischen Leistungen des Organismus, darunter die Harnstoffbildung, trifft", nicht die Rede sein. Füttert man Venenfistelhunde mit carbaminsaurem Natron oder Fleisch, so zeigen die Thiere die stärksten Vergiftungssymptome, können sich aber davon ganz erholen, Tage und Wochen lang relativ wohl befinden, bis eine erneute, von der kranken Leber nicht mehr zu bewältigende Zufuhr Ammoniak liefernder Nahrung den Tod herbeiführt. Wir sind aber weit davon entfernt, die übermässige Ammoniakzufuhr in allen Fällen als den ausschliesslich schädigenden Factor zu betrachten. Sicher ist das Ammoniak nicht die einzige schädliche Substanz, welche der Leber mit dem Pfortaderblute zugeführt wird und die sie zu entgiften hat. Es ist möglich, dass nach Säureinfusion durch den Ductus choledochus oder Unterbindung der Darmarterien in der Leber selbst giftige Producte entstehen. Die nach diesen Eingriffen oder nach der Leberexstirpation sich im Organismus abspielenden Processe alle zu erkennen und sie auseinander zu halten, wird uns nicht so bald gelingen. Wie die klinische Erfahrung und die Versuche von uns, Pick und Lieblein an Thieren zeigen, erfolgt häufig der letale Ausgang noch bevor eine Zunahme des Ammoniakstickstoffs oder eine Verminderung des Harnstoffes im Harne zu bemerken sind.

In unseren ersten Versuchen haben wir nach Anlegung der Venenfistel resp. Venenfistel und Arterienligatur, die Harnsäure in dem alkalisch reagirenden Harne erheblich vermehrt gefunden. Wir liessen

es offen, ob diese vermehrte Ausscheidung der Harnsäure von einer Steigerung der Alkalescenz herrührt oder eine andere Ursache hat. Nachdem nun Lieblein constatirte, dass nach Zerstörung des Leberparenchyms durch Säureinjection in den Ductus choledochus, in dem sauer reagirenden Harne die Harnsäure ebenfalls vermehrt ist, glauben auch wir, dass seine Erklärung, wonach die vermehrte Harnsäure auf ausgedehnten Kernschwund der Leberzellen und consecutive Abspaltung der Nucleinbasen zurückzuführen sei, dem wirklichen Sachverhalte entspricht.

Wir kommen jetzt auf die oben aufgeworfene Frage — ist die Leber bei Säugethieren der ausschliessliche Sitz der Harnstoffbildung? — zurück.

Auf Grund:

1. der Durchblutungsversuche von v. Schröder und Salomon,

2. der Thatsache, dass das mit dem Pfortaderblute zugeführte Ammoniak in der Leber zurückgehalten wird und

3. der sehr erheblichen Verminderung des Harnstoffes im Harne, nach möglichst vollständiger Exstirpation der Leber, erachten wir die harnstoffbildende Function der Leber als erwiesen.

Der Umstand, dass bei Venenfistelhunden sich früher oder später Carbaminsäurevergiftung einstellt, wobei der Ammoniakgehalt des Blutes mehr als das dreifache des normalen beträgt, zeigt deutlich, dass selbst wenn die anderen Organe Harnstoff aus carbaminsaurem Ammoniak zu bilden vermöchten, für die Dauer sie die hierauf bezügliche Leistung der Leber zu compensiren nicht im Stande sind und folglich die Mitwirkung der Leber hierbei für den Organismus eine Lebensfrage ist. Wir müssen bedenken, dass der Leber ausser dem Ammoniak aus dem Verdauungscanal und durch die Leberarterie, noch indirect durch die Darmarterien, welche vermittelst der Capillaren ihr Ammoniak wieder an die Pfortader abgeben, aus dem grossen Kreislaufe Ammoniak zugeführt wird. Die Leber hat die Aufgabe, nicht allein das Ammoniak aus dem Verdauungscanal, sondern auch einen erheblichen Theil des in anderen Organen gebildeten Ammoniaks in Harnstoff zu verwandeln. Andererseits enthält nach unseren Bestimmungen das von den Geweben abfliessende, venöse Blut einen wechselnden, aber durchschnittlich merklich höheren Ammoniakgehalt, als das arterielle. (Im Mittel 2,7 in der Vena cava, gegen 1,5 in der Arterie). Namentlich ist bei Hungerhunden und den Pflanzenfressern der Unterschied bedeutend. Drechsel hat die Carbaminsäure im Blute nachgewiesen und bei dem geringen Ammoniakgehalte des Blutes ist vielleicht alles Ammoniak unter normalen Ernährungsverhältnissen nur in Form des carbaminsauren

Salzes darin enthalten. Da das arterielle Blut weniger Ammoniak als das venöse enthält, so ist es möglich, dass schon im fliessenden Blute, noch bevor es das linke Herz erreicht, eine Umwandlung des carbaminsauren Ammoniaks zu Harnstoff vor sich geht. Ob die Lunge hierbei einen activen Antheil hat, wäre auch noch zu untersuchen.

Eine andere wichtige Frage ist folgende: Wird der Harnstoff nur aus Ammoniak resp. Carbaminsäure im Thierkörper gebildet? Aus den bekannten Untersuchungen von Voit, sowie den späteren von Pflüger und Bleibtreu wissen wir, dass durchschnittlich 86,6 Proc. des Eiweissstickstoffes im Organismus zu Harnstoff umgewandelt werden. Der eine von uns hat, gemeinschaftlich mit Schultzen vor vielen Jahren gezeigt, dass die nächsten Spaltungsproducte des Eiweisses, wie Leucin und Glykocoll, an Hunde verfüttert, als Harnstoff ausgeschieden werden. Streng genommen ist für die Leber nur die Fähigkeit, aus Ammoniak Harnstoff zu bilden, nachgewiesen. Wenn beim Durchleiten durch die Leber von Blut, dem ameisensaures Ammoniak zugesetzt worden, in derselben Harnstoff entsteht, so spielt die Ameisensäure dabei keine Rolle. In den alkalisch reagirenden Leberzellen wird sich ameisensaures Natron und kohlensaures, resp. carbaminsaures Ammoniak bilden, das dann zu Harnstoff wird. Vermag aber die Leber, wenn dem Blute statt ameisensaurem Ammoniak Glykocoll oder Leucin zugesetzt wird, dasselbe direct in Harnstoff zu verwandeln, oder müssen diese Amidosäuren erst in einem anderen Organe zu Carbaminsäure oxydirt werden? Es ist möglich, dass in anderen Organen die zahlreichen, stickstoffhaltigen Spaltungsproducte des Eiweisses direct zu Harnstoff werden, ohne vorher zu Carbaminsäure oxydirt zu sein. Aus Lysatinin und Arginin wird durch einfache Hydration Harnstoff abgespalten. Mehr als 10 Proc. des Eiweissstickstoffes werden in unseren Organen in chemisch dem Harnstoff nahestehende Substanzen verwandelt, ohne dass wir ihre Bildung der Leber zuschreiben. Direct aus Eiweiss vermag die Leber keinen Harnstoff zu bilden. Das geht aus den Versuchen von Schöndorff[1]) hervor. Das Blut hungernder Hunde unterscheidet sich, was den Gehalt an Serumeiweiss betrifft, in nichts von dem gut gefütterter Hunde. Wird solches Serumeiweiss verfüttert, so findet eine, dem Stickstoffgehalte desselben entsprechende Steigerung des Harnstoffes im Harne statt. Dagegen bei der Durchleitung von Hungerblut durch die Organe und Leber eines hungernden

1) Pflüger's Archiv. Bd. LIV. S. 420.

Thieres, findet keine Veränderung im Harnstoffgehalte des Blutes statt. Wohl aber ist der Harnstoff im Blute vermehrt, wenn Hungerblut durch die Organe und Leber eines gut genährten Thieres durchgeleitet wird. Unsere Bestimmungen haben eben gezeigt, wie gross der Ammoniakgehalt der Muskel und der Leber wohlgenährter, im Vergleich zu dem hungernder Thiere ist. Im zweiten Falle nimmt das Hungerblut beim Durchleiten durch die Hinterextremität des mit Fleisch genährten Hundes, das vorhandene Ammoniak auf, das dann beim nachherigen Durchleiten durch die Leber zu Harnstoff umgewandelt wird.

Wir kommen daher zu dem Schlusse, dass es für den Säugethierkörper voreilig wäre, die Harnstoffbildung ausschliesslich in die Leber zu verlegen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass in allen Organen nach Eiweisszufuhr neben erhöhter Oxydation eine vermehrte Ammoniakbildung stattfindet, die bei Hunger auf ein Minimum herabsinkt. Der grösste Theil des Nahrungsstickstoffes dürfte daher in den Organen zu Carbaminsäure oxydirt werden, welche wiederum, wenn nicht alle, so doch zum grossen Theil in der Leber zu Harnstoff wird.

Zum Schlusse erfüllen wir die angenehme Pflicht, Herrn Dr. E. J. Kotljar, der uns namentlich bei den Operationen geholfen hat, unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

III.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

121. Ueber die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen.

Von

Max Rosenfeld Cand. med.
aus Königsberg Ost-Preussen.

Die Frage, wie gross der Gehalt einer Inspirationsluft an Chloroformdämpfen sein muss, um volle Narkose hervorzurufen, ohne dass die Athmung schliesslich gelähmt wird, ist verschieden beantwortet worden.

Snow[1]) liess in einer Glasglocke gewogene Mengen von Chloroform verdampfen. Aus seinen Versuchen liess sich berechnen, dass völlige Narkose eintrat, wenn die Luft unter der Glocke 1,6 Vol.-Proc. Chloroformdampf enthielt.

Kronecker und Ratimoff[2]) bedienten sich zur Herstellung einer Inspirationsluft von bestimmtem Gehalt an Chloroformdämpfen der Luftstrommethode. Sie fanden dasjenige Gemisch von reiner Luft und Chloroformdämpfen als das günstigste, welches 1,4—1,7 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe enthielt. In einer zweiten Versuchsreihe nach derselben Methode fand Kronecker und Cushny[3]), dass selbst ein Gemisch von nur 0,34 — 0,42 Vol.-Proc. schliesslich die Athmung der Thiere lähmte.

Diese Verschiedenheit der Resultate beweist die Unzulänglichkeit der angewendeten Untersuchungsmethoden.

Das Thema nachfolgender Untersuchungen ist es daher, erstens

---

1) „Papers on Narcotism by Inhalation". London. Medical Gazette. Vol. XLI—XLII. On Chloroform and other anaestheties. London 1858.

2) Du Bois-Reymond's Archiv. 1884. S. 576.

3) Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXVIII, 1891. S. 379.

eine Inspirationsluft herzustellen, deren Gehalt an Chloroformdämpfen genau bekannt ist, zweitens den Grad der Narkose bei verschiedenen Concentrationen zu bestimmen.

1. Methode der Bestimmung des Chloroformgehalts der Inspirationsluft.

Die Herstellung einer Inspirationsluft von bestimmtem Gehalt an Chloroformdämpfen geschah nach der Methode, wie sie zuerst Spenzer[1]) bei seinen Versuchen mit Aether anwendete und genau beschrieben hat. Das Princip derselben war: Eine gemessene Menge Chloroform (resp. Aether) wurde durch einen langsamen Luftstrom in einen Gasometer von bestimmtem Volumen (38,74 Liter) verdampft. Um schnelleres Verdampfen zu bewirken, befand sich das Gefäss mit Chloroform in einem Wasserbade von annähernd der Siedetemperatur des Chloroforms. Das verwendete Chloroform war das chemisch reine Chloroform-Anschütz, dessen spec. Gew. bei 15° 1,5 beträgt und dessen Siedepunkt bei 61,5° liegt. Aus dem grossen Gasometer wurde zur Analyse ein beliebiges Quantum Luft entnommen. Dazu dienten zwei durch einen Kautschuckschlauch verbundene, mit Quecksilber gefüllte Glasballons, wie sie als Scheidetrichter benutzt werden. Der eine trug oben einen doppelt durchbohrten Hahn, dessen eine Bohrung frei nach aussen mündete, während die andere mittelst einer Glasröhre mit dem Gasometer in Verbindung stand. Zunächst wurde die Luft aus der verbindenden Glasröhre und dem Hahn durch Luft aus dem Gasometer verdrängt; dann wurde durch Umlegen des Hahnes der Scheidetrichter mit dem Gasometer verbunden. Durch Senken des anderen Scheidetrichters wurde die chloroformhaltige Luft in den ersten übergeführt.

Sobald sich der Druck in beiden Trichtern ausgeglichen hatte, wurden alle Hähne geschlossen und die in der verbindenden Glasröhre und im Hahn noch enthaltene Chloroformluft durch Aussaugen von athmosphärischer Luft entfernt. Die Glasröhre wurde dann mit einer Verbrennungsröhre verbunden, in welcher sich glühende Magnesia befand, die vorher durch Dekantiren mit heissem Wasser sorgfältig von $MgCl_2$ befreit war. Die Menge der die Verbrennungsröhre im langsamsten Strome passirenden Luft aus dem Glasballon wurde gemessen durch die aus dem zweiten Glasballon zuströmende Menge von Quecksilber.

---

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXXIII. S. 407.

Nach beendeter Verbrennung wurde der Inhalt der Verbrennungsröhre durch Ausspülen mit heissem Wasser und zuletzt mit NO_3H in einem Becherglase gesammelt. Die Magnesia wurde nun wiederum durch Dekantiren mit heissem Wasser von dem bei der Zersetzung der Chloroformdämpfe gebildeten $MgCl_2$ befreit, bis ein Tropfen des Waschwassers mit $AgNO_3$ keine Trübung mehr gab, das Waschwasser bis zu einem Liter langsam auf einem Wasserbade eingedampft mit NO_3H neutralisirt und das Chlor durch Titriren mit $AgNO_3$ bestimmt. Daraus wurde dann der Chloroformgehalt der Luft in dem Gasometer berechnet.

Zunächst wurde eine grössere Reihe von Analysen in der beschriebenen Weise ausgeführt, ohne Thierversuche daran anzuschliessen, bis die Resultate durch möglichste Vermeidung oder wenigstens durch Berücksichtigung der Fehlerquellen constant wurden. Dann erst ging ich zu den Thierversuchen über. Die dabei verwendete Inspirationsluft wurde jedesmal während oder unmittelbar nach dem Versuche durch Analyse auf ihren Chloroformgehalt geprüft. Nachfolgende Tabelle enthält die Resultate dieser Analysen.

Chloroform in g	Cl in 1000 ccm		Chloroform Vol.-Proc. der Luft	
	berechnet	gefunden	zugesetzt in Proc.	gefunden in Proc.
4,50	0,1034	0,0739	2,32	1,65
4,50	0,1034	0,0727	2,32	1,63
3,75	0,0861	0,0631	1,93	1,41
3,75	0,0861	0,0637	1,93	1,47
3,00	0,0689	0,0519	1,54	1,16
3,00	0,0689	0,0544	1,54	1,22
2,25	0,0517	0,0432	1,16	0,96
2,25	0,0517	0,0415	1,16	0,93
2,25	6,0517	0,0449	1,16	1,01
1,50	0,0344	0,0311	0,77	0,69
1,50	0,0344	0,0242	0,77	0,54

2. *Methode der Thierversuche.*

In allen Versuchen athmeten die Thiere (Kaninchen) nur durch eine Trachealkanüle. Dieselbe war mit einem kurzen T-förmigen Glasrohre verbunden. Der Schenkel desselben, der die Inspirationsluft zuführte, enthielt ein sehr leicht gearbeitetes Klappenventil aus einem Metallplättchen mit einem dünnen Lederbezug, so dass der

Abschluss bei der Exspiration ein vollkommener war. Der die Exspirationsluft abführende Schenkel war rechtwinklig abgebogen und tauchte etwa 1/4 cm unter eine Wasseroberfläche. Der Widerstand, der der Exspiration dadurch entstand, war ganz gering, der Abschluss nach aussen ein noch vollkommnerer als bei dem Klappenventil, welches man aus dem Grunde hier nicht anwenden konnte, weil der sich condensirende Wasserdampf der Exspirationsluft die Klappe in ihrer Beweglichkeit hemmte und die Exspiration erschwerte. Das Volumen aller hierbei verwendeter Röhren wurde auf ein Minimum reducirt.

Die Inspirationsluft gelangte aus dem Gasometer zunächst in eine Thierblase, um einen Einfluss des Druckes im Gasometer auf die Respiration des Thieres zu vermeiden. Zur Messung des Blutdruckes wurde die Carotis benutzt.

Zur Prüfung des Grades der Narkose dienten die Cornealreflexe und nach dem Verschwinden derselben die Reflexe, welche durch heftiges Kneifen der Nase und der Extremitäten ausgelöst werden.

3. *Thierversuche.*

Mit jedem der verschiedenen Gemische von Luft und Chloroformdämpfen, wie sie in vorstehender Tabelle angegeben sind, wurde eine Reihe von Thierversuchen angestellt, aus welcher ich jedoch nur typische Beispiele hier wiedergebe.

1. Versuch. 1,63—1,65 Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athemzüge in 60 Sec.	Bemerkungen
2 h 26 m	100	13	190	Thier sehr aufgeregt.
2 h 27 m	—	—	—	Chloroforminhalation.
2 h 37 m	95	21	132	Cornealreflexe fort.
2 h 38 m	95	24	159	Auf starkes Kneifen keine Zuckung. Volle Narkose.
2 h 40 m	—	—	—	Heftige spontane Zuckungen.
2 h 44 m	84	25	198	
2 h 47 m	66	23	225	
3 h 10 m	42	25	210	
3 h 12 m	38	23	—	Athemstillstand vor dem Herzstillstand. Künstliche Respiration.
3 h 17 m	95	26	180	Keine künstliche Respiration.
3 h 20 m	—	—	—	Chloroforminhalation fortgesetzt.
3 h 45 m	38	23	250	
3 h 48 m	24	21	—	Zweiter Athemstillstand vor Herzstillstand. Künstliche Athmung stellt auch dieses Mal die spontane Athmung und Blutdruck her.

2. Versuch. 1,41—1,47 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athemzüge in 60 Sec.	Bemerkungen
2h 3m	100	22	160	
2h 4m	—	—	—	Chloroforminhalation.
2h 10m	114	16	30	
2h 25m	100	12	28	Cornealreflex etwas schwächer.
2h 35m	98	12	28	Cornealreflex fast erloschen.
2h 40m	95	12	34	Volle Narkose.
2h 45m	74	19	75	Spontane Zuckungen.
3h — m	36	19	120	
3h 15m	14	16	129	
3h 17m	10	14	—	Athemstillstand vor Herzstillstand. Künstliche Athmung hebt den Athemstillstand sofort auf.

3. Versuch. 1,16—1,22 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athemzüge in 60 Sec.	Bemerkungen
2h 23m	90	17	180	
2h 24m	—	—	—	Chloroforminhalation.
2h 30m	95	17	150	
2h 40m	95	14	81	Cornealreflex schwach.
2h 55m	80	15	90	Volle Narkose.
3h — m	74	13	132	Spontane Zuckungen.
3h 25m	50	19	117	Ebenfalls.
3h 50m	34	20	117	
4h — m	34	20	112	
4h 5m	—	—	—	Gerinnselbildung in der Carotis.
4h 20m	18	—	—	Athemstillstand. Herzspitzenstoss deutlich zu fühlen.
4h 25m	—	—	—	Künstliche Athmung.
4h 29m	74	11	75	

4. Versuch. 0,93—1,01 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athemzüge in 60 Sec.	Bemerkungen
3h 50m	106	22	96	
3h 31m	—	—	—	Chloroforminhalation.
4h — m	124	17	40	
4h 12m	108	24	54	Cornealreflex etwas schwächer.
4h 16m	106	26	66	
4h 22m	114	25	117	Cornealreflex fort. Auf Kneifen der Extremitäten noch Zuckung.
4h 24m	108	28	220	Volle Narkose.
4h 37m	96	16	142	Kurze spontane Zuckung.
4h 45m	80	18	111	Keine spontane Zuckung mehr.
4h 55m	74	12	118	
5h — m	70	42	111	

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athem-züge in 60 Sec.	Bemerkungen
5 h 15 m	64	11	102	Chloroforminhalation auf 1/2 Minute unterbrochen. Füllung des Gasometers.
5 h 20 m	64	17	114	
5 h 30 m	56	16	110	
5 h 40 m	50	16	102	
6 h — m	48	16	105	
6 h 20 m	46	16	105	
6 h 40 m	36	16	93	Gerinnselbildung. Andere Carotis präparirt.
7 h — m	44	13	81	Die Athemzüge sind vollkommen regelmässig.
7 h 5 m	—	—	—	Versuch abgebrochen.

5. Versuch. 0,93—1,01 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athem-züge in 60 Sec.	Bemerkungen
10 h 28 m	100	20	120	
10 h 30 m	—	—	—	Chloroforminhalation.
10 h 39 m	102	19	93	Cornealreflex noch deutlich.
10 h 50 m	104	19	82	
10 h 55 m	104	21	87	Cornealreflex schwach.
11 h — m	104	22	94	Auf Kneifen noch Zuckung.
11 h 10 m	102	24	90	Volle Narkose.
11 h 25 m	96	24	108	Keine spontanen Zuckungen.
11 h 40 m	70	21	111	
11 h 55 m	84	20	66	Gerinnselbildung. Die andere Carotis nicht zu benutzen. Daher fehlen die weiteren Angaben über Blutdruck und Pulse.
12 h 30 m	—	—	80	
1 h 30 m	—	—	99	
2 h 40 m	—	—	86	
3 h 10 m	—	—	80	Athemzüge regelmässig.
3 h 12 m	—	—	—	Versuch abgebrochen.

6. Versuch. 0,54—0,69 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe. Kaninchen.

Zeit	Blutdruck in mm	Zahl der Pulse in 5 Sec.	Athem-züge in 60 Sec.	Bemerkungen
3 h 18 m	90	23	129	
3 h 19 m	—	—	—	Chloroforminhalation.
3 h 25 m	90	24	78	
3 h 35 m	100	15	40	Athemzüge regelmässig.
3 h 45 m	102	17	39	Reflexe ein wenig schwächer.
4 h — m	95	21	51	
4 h 15 m	92	22	60	
4 h 30 m	84	20	75	Reflexe sehr deutlich.
4 h 45 m	80	22	70	
5 h — m	84	22	75	Reflexe sehr deutlich. Heftige Zuckung auf leises Kneifen der Nase.
5 h 2 m	—	—	—	Versuch abgebrochen.

Die drei ersten Versuchstabellen gestatten eine gemeinsame Besprechung. Sie stellen das Bild einer typischen bis zum Tode geführten Chloroformnarkose dar. Die Zeit, nach welcher die Narkose eintrat, war trotz desselben Gehaltes der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen nicht immer constant, weil je nach dem Erregungszustande der Thiere vor und bei Beginn des Versuches die Zahl der Athemzüge sehr variabel ist. So trat z. B. in Versuch 3 die Narkose etwas früher ein als in Versuch 2 entsprechend der grösseren Zahl der Athemzüge.

Ein rasches Absinken des Blutdruckes bei Beginn der Inhalation trat bei keinem Versuche ein und auch bei Eintritt der Narkose war der Druck nur um einige Millimeter niedriger. Die Zahl der Pulse nahm in den ersten Minuten der Chloroforminhalation constant um einige Schläge ab, während die Pulselevation grösser wurde. Dieser Zustand dauerte aber nur ganz kurze Zeit und trat erst wieder bei ganz tiefer Narkose auf, meist kurz vor dem Athemstillstand. Dem letzteren geht immer eine enorme Zunahme der Zahl der Athemzüge voraus. Dann tritt Athemstillstand ein, während das Herz noch schlägt. Die Zeit seines Eintrittes war constant. In den 3 Versuchen erfolgte Respirationsstillstand nach 43, 71 und 120 Minuten.

Niemals wurde Herzstillstand beobachtet, auch wenn die Zahl der Athemzüge und damit auch die Menge des aufgenommenen Chloroforms ihr Maximum erreichten.

Der bei dieser Art zu Chloroformiren eingetretene Athemstillstand wurde jedesmal durch künstliche Athmung sofort beseitigt. Der Druck erreichte in kürzester Zeit wieder die mittlere Höhe.

In allen Versuchen traten bei tiefer Narkose heftige spontane Zuckungen in den Extremitäten ein, infolge der durch die beeinträchtigte Athmung eintretende Erstickung.

Bei einem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen von 0,96—1,01 Vol.-Proc. wurde kein Athemstillstaud mehr beobachtet. Die Narkose trat nach 35—45 Minuten ein; der Blutdruck in diesem Zeitpunkte war normal, Pulszahl und Pulselevation verhielten sich ebenso wie bei den drei ersten Versuchen.

Das Absinken des Blutdruckes war auch bei Versuch 4 und 5 bedeutend, erfolgte aber wesentlich langsamer. Die Athemzüge dagegen waren selbst nach 4stündiger Inhalation chloroformhaltiger Luft noch normal.

Spontane Zuckungen bei tiefer Narkose traten nicht auf.

Wurde der Gehalt der Luft an Chloroformdämpfen noch mehr herabgesetzt (bis auf 0,69—0,54) so trat keine Narkose mehr ein,

sondern nur ein leichter Grad von Hypnose, selbst bei 2stündiger Inhalation, wie Tabelle 6 zeigt. Der Blutdruck sank auch in diesem Versuche nicht unerheblich.

Verwendet man also bei dem Choroformiren von Kaninchen eine Inspirationsluft, die nur 0,96—1,01 Vol.-Proc. Chloroformdämpfe enthält, so erzielt man dadurch folgende Vortheile.

Die Gefahr des plötzlichen Herzstillstandes ist beseitigt; denn eine plötzliche Ueberladung des linken Herzens mit Chloroformdämpfen ist ausgeschlossen.

Der Blutdruck bei Eintritt der Narkose ist normal und sein Absinken erfolgt nur langsam. Auch die Reflexe von der Schleimhaut der Respirationswege auf das Athmungscentrum, durch welche beim Beginn der Inhalation leicht Respirationsstillstand eintritt, sind bei so geringer Chloroformmenge ganz schwach. Das Athmungscentrum wird nicht gelähmt, selbst wenn das Thier noch 4 Stunden nach Eintritt der Narkose chloroformhaltige Luft von der angegebenen Zusammensetzung inhalirt.

Diese Thatsache beweist, dass bei Inhalation chloroformhaltiger Luft von der Concentration, wie bei Versuch 4 und 5, eine Wirkung durch Summation nicht zu Stande kommt. Die Aufnahme von Chloroformdämpfen erfolgt nur so lange bis der Chloroformpartialdruck im Organismus und der eingeathmeten Luft sich ausgeglichen hat.

Dass eine beliebig lange ausgedehnte Narkose auch bei noch so geringen Chloroformmengen schliesslich zum Tode führt, ist selbstverständlich, kommt aber hier nicht in Betracht, da in dem Falle der Tod keine directe Wirkung des Chloroforms ist.

1—2 Stunden nach der 4stündigen Narkose sassen die Thiere in hockender Stellung und zeigten auch nach 24 Stunden normales Verhalten.

IV.

Aus dem pharmakologischen Privatlaboratorium von Prof. L. Lewin.

Die Resorption körperfremder Stoffe aus der Harnblase.

Von

L. Lewin und H. Goldschmidt
in Berlin.

1. Einleitung.

Das häufige Vorkommen eines plötzlichen Rückfluthens von Blaseninhalt in den Harnleiter und in das Nierenbecken, sowohl bei Injection in die Blase als bei künstlicher Retention, das wir durch eine Reihe von Experimenten nachwiesen, veranlasste uns, in der damaligen Veröffentlichung unserer Versuche [1]), unsere Ansichten über die physiologische und klinische Bedeutung des Phänomens kurz zu skizziren.

Insbesondere wiesen wir auf die offenbare Gefahr hin, die dann entsteht, wenn entzündungserregender Inhalt der Harnblase in das Nierenbecken geschleudert wird. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass je nach der chemischen Beschaffenheit und dem bacteriellen Gehalt — also je nach dem Grade der Zersetzung des in der Blase angesammelten, und in den Ureter zurückfluthenden Harns — alle denkbaren Formen und Abstufungen der Sepsis und der Vergiftung entstehen können.

Wir zögern daher nicht, die vielfachen Complicationen bei den Krankheiten der unteren Harnwege, — das Hineinziehen des Gesammtorganismus —, von den einfachsten Fiebererscheinungen bis zu der stürmischen Form der Urinvergiftung — nicht der Urämie — beim Fehlen anderer nachweisbarer Ursachen als ein Zeichen dafür anzusehen, dass die gefahrvolle Rückfluth eingetreten ist.

Der ebenso einfache als zweckmässige Mechanismus, der unter normalen Verhältnissen bewirkt, dass der Endtheil des Harnleiters bei zunehmender Blasenfüllung immer sicherer und fester zusammen-

1) L. Lewin und H. Goldschmidt, Virchow's Archiv. Bd. CXXXIV. H. 1. 1893. — Berliner klin. Wochenschr. 1893. S. 766.

gedrückt wird, erweist sich als nicht mehr genügend, wenn die muskelstarke Blase irgend ein Hinderniss bei der Entleerung zu überwinden trachtet; unter Bedingungen, die in ihren Einzelheiten durch unsere Versuche noch nicht aufgeklärt sind, kann es zu der rückläufigen Bewegung kommen.

Allerdings setzten wir bei dieser Auffassung voraus, dass die Frage nach dem Resorptionsvermögen der Harnblase, die schon seit dem Anfang des Jahrhunderts eine so grosse Anzahl von Forschern beschäftigt hat, endgiltig in verneinendem Sinne beantwortet sei. Es würde sich dann einfach darum handeln, dass eine Substanz, die dem Gesammtorganismus nicht mehr schädlich sein kann, so lange sie in der nicht resorbirenden Blase verweilt, durch das Regurgitiren plötzlich wieder in den Organismus einbezogen wird und nun vom leicht resorbirenden Nierenbecken aus ihre specifischen Eigenschaften entfaltet.

Es würde zu einer weiteren Aufklärung nichts beitragen, wenn wir die gesammte umfangreiche Literatur mit den sich schroff gegenüberstehenden und widersprechenden Resultaten einzeln anführten und kritisch zu prüfen versuchten — erwähnen wollen wir nur das originelle argumentum ad hominem Sir H. Thompson's, das uns allerdings für die gesunde und kranke Blase entscheidend dünken sollte.

Thompson hatte behauptet, dass Narcotica, wenn man sie bei Blasenschmerzen in die Harnblase einspritze, nichts werth seien; mache man aber doch eine Injection, so solle man sich nicht fürchten, eine grosse Dosis zu nehmen, da die Schleimhaut der Blase wenig oder gar kein Absorptionsvermögen habe.

„Irgend Jemand" zweifelte, wie Thompson sagte, an der Richtigkeit dieser Behauptung und Thompson fährt folgendermaassen fort: „Meine einzige Antwort auf diese Kritik bestand darin, dass ich meinem Patienten mit chronischer Cystitis, der auf meiner Abtheilung lag, bei 4 verschiedenen Gelegenheiten 4 Drachmen Liq. opii einspritzte. Die Zuschauer constatirten die Abwesenheit jeden allgemeinen Symptoms von Opium-Wirkung. Eine Dosis von 20 Minims, die derselbe Mann darauf innerlich erhielt, verursachte deutliche Verengerung der Pupille."

Dieses Experiment war gewiss drastisch genug, um die Frage praktisch für die Praxis gelöst erscheinen zu lassen, aber vielleicht allzu dreist, als dass es wissenschaftliches Forschen völlig befriedigte. So hatte es denn auch keinen Einfluss auf die späteren Arbeiten. Der Zweifel blieb durch die Jahrzehnte lebendig und erhielt erst vor Kurzem wieder neue Nahrung durch Versuche, welche der

französische Chirurg Bazy mit dem gegentheiligen Resultat anstellte.

Unsere angeführten Beobachtungen über den Flüssigkeitsaustausch von Blase und Nierenbecken hatten uns sehr bald den Gedanken nahegelegt, dass die wiedersprechenden Thatsachen, betreffs der Resorption zum Theil durch diejenigen Verhältnisse bedingt seien, die wir klar legten, und wir hatten schon damals unsere Erfahrungen zu einer Versuchsanordnung benutzt, die uns eine gewisse Sicherheit gegen Täuschungen bieten sollte, denen andere Autoren vielleicht ausgesetzt waren. Zur Weiterführung dieser Untersuchungen fühlten wir uns bewogen, als die Discussion durch Bazy's Behauptungen wieder angeregt wurde.

2. *Versuchsanordnung.*

Zunächst wurde nach eingeleiteter Chloroform- oder Aethernarkose die Laparotomie ausgeführt, und sodann die Blase hinter der Symphyse dicht über dem Orificium internum urethrae abgebunden. Die anatomischen Verhältnisse liegen für die Lösung unserer Frage insofern sehr günstig, als es gut möglich ist, mittelst eingefädelter Nadel unterhalb der von beiden Seiten an die Serosa der Blase tretenden, und an ihr locker aufliegenden Arteriae und Venae vesicales, die Ligatur mit Schonung dieser Gefässe um die Blase zu führen. Es bleibt die letztere dadurch dem gewohnten Verkehr mit dem Kreislauf nicht entzogen, während die Urethra, namentlich die Vesicula prostatica als resorbirende Fläche ausgeschaltet ist.

Die Einführung der toxischen Lösung, die wir meistens mit Methylenblau färbten, hatte natürlich unter den grössten Vorsichtsmaassregeln zu geschehen, damit eine Resorption von einer anderen Stelle, als der Schleimhaut der Blase ausgeschlossen bliebe. Wir hoben darum einen Zipfel der hinteren Blasenwand unter Vermeidung der Blutgefässe, mittelst Schieberpincette auf, bereiteten für diesen Zipfel eine Schlinge vor, stiessen eine feine Pravaz'sche Nadel innerhalb der Schlinge in die Blasenhöhlung, schnürten um die Nadel die Schlinge zu und injicirten erst jetzt langsam die Lösung. Während des Herausziehens der Nadel vollendeten wir die Abschnürung. Meistentheils hatten wir vorher bereits die Blase durch Ausdrücken oder durch Katheterisation entleert. Auch so gelingt es leicht, trotz des zusammengeschrumpften Beutels, den das Organ dann darstellt, ohne Nebenverletzung mit der Nadel in die Höhlung zu gelangen. Mehrmals liessen wir den Urin auch in der Blase. Die Eingeweide wurden dann in feuchtwarme Tücher geschlagen und die Blase da-

durch von der Umgebung isolirt, dass ein Stück dünnen Gummis, in das ein Loch geschnitten war, über die Blase gestülpt wurde. Hierdurch vermieden wir, dass etwa durch Imbibitions- oder Diffusionsvorgänge, wie sie sich an die manchmal ätzende Wirkung der Gifte auf die Blasenschleimhaut anschliessen könnten, also auf andere Weise als durch Resorption der Blasenschleimhaut das Gift in den Körper überginge. Je nach unseren Zwecken unterbanden wir vorher die Uretheren dicht oberhalb der Blase oder liessen sie frei, in letzterem Falle wandten wir ihnen während der Dauer des Versuches unsere Aufmerksamkeit zu.

Alle Versuche wurden an männlichen Kaninchen angestellt.

3. Bericht über die Versuche.

Um die Resorptionsfähigkeit der Blasenschleimhaut zu prüfen, hat man bekanntlich die verschiedenartigsten Stoffe angewandt. Dieselben lassen sich in zwei Gruppen eintheilen, je nachdem die erfolgte Aufnahme ins Blut aus dem Eintreten functioneller Störungen oder an chemischen Reactionen der Körpersäfte zu erkennen ist.

Wir haben uns zunächst, aus Gründen, die wir später anführen werden, im grossen Ganzen auf das zu diesem Zweck auch von Anderen häufig benutzte Strychnin beschränkt.

Wie schon viele Autoren vor uns, so konnten auch wir mit Sicherheit feststellen, wie unwirksam das furchtbare Gift, so lange es lediglich von der Blase beherbergt wird, für den übrigen Körper ist.

Als Beispiel des gewöhnlichen Verlaufes sei folgender Versuch angeführt:

Versuch I. 9. Juni 1893.

Mittelgrosses Kaninchen. Chloroformnarkose. Entleerung des Urins per Katheter. Laparotomie, sehr kleiner Hautschnitt. Abbindung der Ureteren dicht über ihrer Mündung in die Blase; Ligatur der Blase nach oben beschriebener Methode. Injection von 1 ccm blaugefärbter gesättigter Strychninnitratlösung.

Die Bauchwunde wurde durch Naht geschlossen.

Es tritt kein Tetanus ein. Das Thier erholt sich; 6 Stunden nach der Operation lebt es noch und ist munter. Am nächsten Morgen wird es todt aufgefunden, keine Tetanusstarre.

Blase etwas gross wie gestern, Serosa matt, stumpf, leicht bläulich gefärbt. Nach Oeffnung der Blase zeigt sich die Schleimhaut intact, etwas schiefrig gefärbt, keine Hämorrhagien; der Inhalt nicht eitrig, nicht blutig. Die Ureteren sind zu ansehnlichen Strängen erweitert, sie entsprechen Nr. 8—9 Charrière, sind rosenroth gefärbt und durch die Verdünnung der Wände transparent. Die Nieren vergrössert, blass, keine Hämorrhagien, Becken und Kelche sehr erweitert. Die aus

der Harnblase entleerte trübe Flüssigkeit giebt mit Schwefelsäure und doppelt chromsaurem Kali die violette Reaction. Nicht zu bestimmen ist, ob dasselbe mit der in den Ureteren enthaltenen Flüssigkeit der Fall ist. Darum wird etwas von derselben und von derjenigen in der Blase mittelst Pravaz'scher Spritze aufgesogen und zwei Fröschen unter die Haut gespritzt. — Während der Frosch, der die Blasenflüssigkeit eingespritzt erhalten hat, Tetanus bekommt, bleibt der andere vollkommen frei von Symptomen.

Wohl aber bekommt ein Thier sofort Tetanus, wenn das Gift in die Vesicula prostatica dringt.

Versuch II. 12. Juni 1893.

Sehr grosses Kaninchen. Chloroformnarkose. Laparotomie. Es wird ein Katheter eingeführt, um den Urin abzulassen; der Katheter bleibt liegen und es wird auf ihm der Blasenhals abgebunden.

Ureteren und Gefässe bleiben frei. — Injection von 1½ Spritzen voll blaugefärbter, gesättigter Strychninnitratlösung durch den Katheter.

Es zeigt sich bald, dass die Ligatur die Harnröhre nicht genügend gegen die Blase abschliesst, denn bei der Injection füllt sich nicht nur die Blase, sondern am Katheter vorbei auch die Vesicula prostatica; aus dieser läuft etwas von der Flüssigkeit durch die Harnröhre ab. Nach 12 Minuten tritt Tetanus auf.

Und ebenso unfehlbar wirkt das Gift, wenn es aus der Blase in die Harnleiter und ins Nierenbecken gelangt.

Versuch III. 3. November 1895.

Mittelgrosses Kaninchen. Chloroformnarkose. Laparotomie. Injection von 1 ccm gesättigter, blaugefärbter Strychninnitratlösung. Die Ureteren werden nicht abgebunden. ½ Stunde bleibt das Strychnin in der Blase, ohne dass Zeichen von Tetanus auftreten. Nach Verlauf dieser Zeit drücken wir etwas von dem Inhalt der Blase in die Ureteren — dieselben füllen sich in mässigem Grade und gerathen sofort in lebhafte peristaltische Bewegungen; auch die Nierenbecken lassen die blaugefärbte Flüssigkeit durchschimmern. Nach 4 Minuten zeigten sich die ersten Streckkrämpfe, dieselben nehmen schnell an Heftigkeit zu; nach 12 Minuten geht das Thier zu Grunde.

So bestätigten uns diese Versuche, die wir als Typen aus einer grösseren Anzahl auswählen, aufs Unzweideutigste die Thatsache, dass die Blase ohne Schaden für den Gesammt-Organismus ein Gift lange beherbergen kann und zwar in gewaltiger Concentration, während ein geringer Bruchtheil desselben Giftes von der Harnröhre oder von den Harnleitern oder von dem Nierenbecken aus in kürzester Zeit seine unheilvolle Wirkung entfaltet.[1])

1) Es ist deswegen auch erforderlich, bei acuten Vergiftungen dafür zu sorgen, dass der Harn so kurze Zeit wie möglich in der Blase bleibt.

Wir mussten uns hiernach sagen, dass es unser Wissen nicht weiter fördern würde, wenn wir eine beliebig grosse Anzahl von Giften mit mehr oder weniger heftigen Eigenschaften prüfen würden. Wir konnten dem Dinge nach dieser Richtung hin kein neues Gesicht abgewinnen, um so weniger, als eine grosse Anzahl von Forschern schon die verschiedensten Substanzen zu solchen Experimenten versucht hat.

Dagegen lässt es sich nicht verkennen, dass die Beurtheilung, ob Resorption erfolgt sei oder nicht je nach eintretender oder ausbleibender Wirkung eines Giftes, nicht ganz unzweideutig und sicher zu treffen ist.

Ebenso verhält es sich mit dem meist sehr schwierigen chemischen Nachweis kleiner Mengen der betreffenden Substanzen in entfernten Körpertheilen oder Säften. Und nicht sicherer erscheint uns die dritte Methode, die zur Entscheidung unserer Frage benutzt wurde, die Messung und der quantitative Vergleich der in die Blase injicirten Flüssigkeit vorher und nachher.

Wir beschritten daher einen neuen Weg und glauben auf ihm, unter sorgfältiger Ausnutzung der Vortheile, welche unsere übrige Versuchsanordnung uns bot, zu ganz und gar sicheren und keiner anderen Deutung fähigen Ergebnissen gelangt zu sein.

Es lag nämlich nahe, an eine für diese Zwecke bisher nicht beachtete Gruppe von Giften zu denken, die ihre erfolgte Resorption durch eindeutige, physikalisch erkennbare Veränderungen im Blute kund giebt.

Soweit die Blutgifte, spektroskopisch nachweisbar, das lebende Blut verändern, kann ihre Anwesenheit in diesem selbst dann an den dadurch erzeugten Producten erkannt werden, wenn dieselben sich auch nur in winzigen Mengen vorfinden, die keinerlei krankhafte Symptome hervorzurufen brauchen. So wies der Eine von uns nach, dass schon Bruchtheile von Milligrammen (0,0008 g) des Phenylhydroxylamin den typischen Methämoglobinstreifen auftreten lassen.[1]) Es handelt sich hier also um Mengen, die weder chemisch nachweisbar sind, noch toxisch ihre Spuren anders als durch das in kleinen Mengen entstehende Blutderivat einzeichnen.[2])

Einige wenige Versuche stellten wir mit diesem Stoffe an, dagegen eine ganze Reihe mit dem salzsauren Hydroxylamin,

---

1) L. Lewin, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. 1895.

2) Diese Methode halte ich auch für andere, die Resorption betreffende Fragen verwendbar und bin sogar überzeugt, dass sich durch colorimetrische Bestimmung der Blutveränderungen Rückschlüsse auf die Intensität der stattgefundenen Resorption machen lassen. L.

dessen blutverändernde Eigenschaften in der Bildung von Methämoglobin neben Hämatin bestehen.[1])

Zu unserer allgemeinen Orientirung diente folgender Versuch:

Versuch IV. 11. Januar 1894.

Grosses Kaninchen. Chloroformnarkose, Laparotomie u. s. w. Injection von 1 ccm Hydroxylaminchlorhydratlösung (0,3 g) in die Blase. Unmittelbar danach wird das Chloroformiren ausgesetzt.

Nach einer halben Stunde noch kein Absorptionsstreifen des Methämoglobins.

Nach Verlauf dieser Zeit subcutane Injection von 0,3 g Hydroxylamin.

Vier Minuten danach, heftiges Zittern erst an den vorderen, dann an den hinteren Extremitäten. Das Blut in den Mesenterial- und Blasengefässen sieht schwarzbraun aus. Sechs Minuten nach der Injection heftige Dyspnoe und Tod.

Das Herzblut, das schwarz aussieht, zeigt spektroskopisch den Methämoglobinstreifen im Roth, ebenso das den Blasengefässen entnommene Blut und liefert nach Zusatz von Schwefelammonium Hämochromogen.

In allen weiteren Versuchen haben wir dann nach der Injection in die Blase verschieden lange Zeit abgewartet und in verschiedenen Zwischenräumen eine geringe Menge Blut aus den Mesenterialgefässen entnommen. Schon die Färbung der Arterien giebt einen Anhalt dafür, ob Methämoglobin darin enthalten ist, oder nicht, da im ersteren Falle die frische Röthe verschwindet und einer dunkleren venösen Färbung Platz macht.

Nun, wir haben in unseren sämmtlichen Versuchen vergebens nach dem Methämoglobinstreifen gesucht — es wurde eben nichts von dem Gift, was in der Blase war, ins Blut aufgenommen.

Als Beispiel führen wir nur kurz folgende Beobachtung an:

Versuch V. 6. Februar 1894.

Mittelgrosses Kaninchen. Vorbereitung und Operation wie in den übrigen Versuchen. In die entleerte Blase wird 1 ccm blaugefärbter Hydroxylaminchlorhydratlösung (0,1 g) injicirt. Im Lauf der nächsten halben Stunde werden drei Blutproben entnommen; es findet sich kein Methämoglobinstreifen.

Es ist wohl selbstverständlich, dass sich bei hochgradiger Beschädigung der Schleimhaut die Verhältnisse durchaus ändern, und eine Resorption, die in solchem Falle eintritt, darf nicht zu falschen Schlüssen verleiten:

---

1) L. Lewin, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. 1889.

Versuch VI. 5. Februar 1894.

Mittelgrosses Kaninchen; operirt wie in den übrigen Versuchen. Einspritzung einer übersättigten, blaugefärbten Lösung von Hydroxylaminchlorhydrat. Nach 12 Minuten sieht man, wie der Farbstoff durch die Serosa gedrungen ist.

Nach 17 Minuten lässt sich in den Mesenterialgefässen Methämoglobin nachweisen. Als Grund dieses auffallenden Befundes erkennen wir nach Eröffnung der Blase eine vollständige Verätzung der Schleimhaut durch die concentrirte Lösung.

Wie gross die Schutzvorrichtungen sein müssen, ergiebt sich aber daraus, dass durchaus nicht unter allen Umständen bei einer Beschädigung des Epithels die Aufnahme des in der Blase enthaltenen Stoffes ins Blut erfolgt, sondern dass hierin schon eine hochgradige Verletzung der Innenfläche nöthig ist:

Versuch VII. 24. April 1895.

Mittelgrosses Kaninchen. Ureteren und Gefässe bleiben frei. Injection von 1 ccm blaugefärbter Hydroxylaminlösung (0,05 g). Es steigt nichts davon in den Ureter. Selbst nach $^{3}/_{4}$ Stunden ist im Blute kein Absorptionsstreifen im Roth sichtbar, trotzdem sich nach der Tödtung des Thieres die Blasenschleimhaut stark verätzt zeigt.

Ganz anders jedoch gestaltet sich das Bild, wenn der Harnleiter und das Nierenbecken mit betheiligt sind, und das scheint uns mit Rücksicht auf die Eingangs entwickelten Anschauungen das wichtigste Ergebniss unserer Untersuchungen zu sein. Es ist uns unter den complicirten Versuchsbedingungen, die augenscheinlich die Contractionsfähigkeit der Blase lähmen, während sie andererseits die Richtung des vesicalen Ureter-Abschnitts leicht ungünstig beeinflussen, nicht so häufig wie in unseren früher mitgetheilten Experimenten gelungen, ein spontanes Rückfluthen aus der Blase in den Harnleiter zu beobachten; tritt dieses Ereigniss aber ein, dann ist es auch von den augenfälligsten Folgen begleitet:

Versuch VIII. 13. Januar 1894.

Kleines Kaninchen. Operation wie gewöhnlich. Injection von 1 ccm Hydroxylaminlösung (enthält 0,35 Hydroxylaminchlorhydrat). Gleich darauf dringt die blaugefärbte Flüssigkeit in die Harnleiter. Dieselben machen darauf keine Bewegung mehr.

Nach etwa 8 Minuten beginnt in den vorderen Extremitäten ein heftiges Zittern. Blutproben, den Mesenterialgefässen entnommen, zeigen den deutlichen Absorptionsstreifen des Methämoglobin. Das Thier stirbt 10 Minuten nach der Injection.

Um das Experiment beliebig oft wiederholen zu können, ahmten wir den Vorgang auch künstlich nach, und drückten von der Blase

aus einen Theil ihres Inhalts in den Ureter hinein; die Folgen waren stets dieselben wie in dem eben angeführten Versuch:

Versuch IX. 25. Juni 1894.

Mittelgrosses Kaninchen. Chloroformnarkose. Operation wie gewöhnlich. Injection von 0,05 Hydroxylaminchlorhydrat in die Blase. Nach 25 Minuten ist das Blut in den Gefässen noch hellroth; — in die Ureteren ist nichts von der Flüssigkeit gelangt.

Manuelle Compression der Blase, wodurch das Hydroxylamin in den Ureter befördert wird. Nach 10 Minuten treten Krämpfe auf. Schwere Dyspnoe. Im Blut, das den Mesenterialgefässen entnommen wird, zeigt sich der Absorptionsstreifen des Methämoglobin.

Ebenso lässt sich die rapide Resorption vom Nierenbecken aus dadurch beweisen, dass man das Gift durch einen Schlitz im Ureter direct in diesen injicirt:

Versuch X. 15. Januar 1894.

Kleines Kaninchen. Narkose. Laparotomie u. s. w. Injection von 0,35 Hydroxylamin in die Blase. Es steigt nichts in den Ureter hinauf. Blut, im Laufe einer halben Stunde den Mesenterialgefässen entnommen, zeigt keinen Absorptionsstreifen des Methämoglobin.

Es wird nach Ablauf dieser Zeit eine geringe Menge Hydroxylamin durch einen Schlitz in den Ureter gespritzt, nach kaum 10 Minuten, bevor sich noch functionelle Symptome zeigen, weist das Blut die charakteristische Veränderung auf.

Die Beweiskraft dieser Experimente dürfte nicht zu erschüttern sein, um so weniger, als dadurch nur das aufs Neue erhärtet wird, was der klinischen Erfahrung, wenn sie sich auf sorgfältige Analyse der Erscheinungen stützt, entspricht.

Es ist für den übrigen Körper wegen der eigenthümlichen Resorptionsverhältnisse der Harnblase — so weit es sich nur um den Inhalt handelt — so zu sagen gleichgültig, was sich in diesem Behälter abspielt, — das Allgemeinbefinden wird erst dann beeinflusst, wenn in den Harnleiter und in das Nierenbecken Inhalt aus der Blase emporsteigt oder emporgeschleudert wird.

V.

Aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

122. Ueber die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Hämoglobin im Magen und Darmkanal.

Von

Dr. M. Cloetta

aus Zürich, Assistenten des Instituts.

Als Nahrungsmittel, als Medicin, bei Ausübung religiöser Gebräuche begegnen wir dem Gebrauch des Bluttrinkens bei fast allen Völkern und zu den verschiedensten Zeiten. Eine Ausnahme machten nur die Juden, die neben anderen vorzüglichen hygieinischen Vorschriften auch das Verbot des Bluttrinkens unter Androhung der Todesstrafe in ihren Satzungen aufgenommen hatten. Bei den Griechen waren es vornehmlich die kriegerischen Spartaner, die sich durch den Genuss der Blutsuppe zu kräftigen suchten. Immerhin war die schwere Verdaulichkeit des Blutes schon Hippokrates[1]) bekannt, und wenn er auch einerseits angiebt, dass das Blut ganz vom Körper aufgenommen werde, so warnt er doch vor reichlichem Genuss wegen des Gefühls der Völle. Die Indianer betrachteten als höchstes Kräftigungsmittel den Genuss des rohen Herzens, in welchem sie gleichsam die Verkörperung des Blutes erblickten, auch saugten sie auf der Jagd das Blut aus den Wunden der erlegten Thiere.[2]) Unter den Alchymisten wurden oft heilende Tränke, die Blut enthielten, verabreicht, und die Kraft, die man dem Blute beimaass, bezeugen die vielerorts niedergelegten Bezeichnungen für dasselbe als Digestivum, Alexipharmacum melancholiae et hypochondriae, an anderen Stellen sogar als Universalheilmittel der Cachexie, unter welchem Namen damals auch Anämie und Chlorose zu verstehen sind.[3]) Wis-

---

1) Hippokrates Werke, übersetzt von J. F. Karl Grimm; 1792. Bd. IV. 4. Buch von den Krankheiten.

2) Eduard Reich, Die Nahrungs- und Genussmittel. Göttingen 1860.

3) T. A. Quevenne, Mémoire sur l'action physiologique et thérapeutique des ferrugineux. Paris, sine anno.

sentlich als Heilmittel konnte das Blut natürlich erst angewendet werden, als man einerseits über seine chemische Zusammensetzung mehr Klarheit gewonnen hatte und andererseits der Zusammenhang zwischen Blutbeschaffenheit und krankhaften Zuständen erkannt worden war. Es tauchte demzufolge auch im Verlauf unseres Jahrhunderts stets wieder der Vorschlag auf, die Anämie mit Blutkuren zu heilen, ein Vorgehen, das Ende der 70er Jahre einen sehr unerfreulichen Aufschwung nahm, wo die Chlorotischen massenweise zur Trinkkur in die Schlachthäuser geführt wurden.

Unter den Blutbestandtheilen spielt in therapeutischer Beziehung das eisenreiche Hämatin wohl die Hauptrolle, und ist es deshalb um so befremdender, dass über einen so wichtigen Bestandtheil des thierischen Organismus, wie das Hämatin, in Bezug auf seine Resorption im Organismus, dem es von aussen zugeführt wird, so gut wie gar nichts bekannt ist. Es mag dies auf die Erwägung zurückzuführen sein, dass das Hämatin eben einfach die Eisencomponente des Blutes darstelle, und dass somit vom praktischen Standpunkt aus einer Isolirung desselben keine besondere Bedeutung zukomme. Immerhin beschäftigte man sich in neuerer Zeit unter dem Einfluss der negativen Resultate, die die experimentellen Untersuchungen über das Verhalten der anorganischen Eisenpräparate zu Tage gefördert, wieder lebhafter mit der therapeutischen Verwerthung des Blutes, indem das Bestreben sich geltend machte, aus dem ekelerregenden rohen Blut dessen wichtigsten Bestandtheil, das Eisen, in möglichst concentrirter und für den eisenarmen Organismus annehmbaren Form darzustellen. Hierbei wurde stets von der prioristisch ja auch als richtig annehmbaren Vermuthung ausgegangen, dass das Bluteisen auch resorptionsfähig sei, eine Vermutung, welcher durch die Arbeit von Busch[1]) eine wissenschaftliche Basis zu geben versucht wurde. Da zu therapeutischen Zwecken wohl stets die Einverleibung per os gewählt werden wird, wir aber durch die Untersuchungen von Gherardini[2]) sicher wissen, dass aus dem Blut im Magen unter Einwirkung der HCl Hämatin entsteht, so erschien es mir zweckmässig, die Verhältnisse dadurch möglichst einfach zu gestalten, dass ich die Resorptionsfähigkeit des dem Organismus einverleibten Hämatins festzustellen suchte.

Es wurden zu diesem Zwecke zwei Hunde so lange auf ihre

1) Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen. Arbeiten des pharmak. Instituts zu Dorpat 1891. S. 96.

2) Sul valore terapeutico del sangue quale preparato ferruginoso. Bulletino delle science mediche. Luglio e Agosto 1890, p. 456.

Eisenausscheidung untersucht, bis dieselbe constant geworden war. Die Thiere erhielten hierbei zuerst eine abführende Dosis Ol. ricini und dann täglich 1,5 Liter Milch als einzige Nahrung, in welcher demnach die Eisenzufuhr, 3 mg pro 1 Liter Milch, als ziemlich constant angesehen werden darf. Die Eisenausscheidung wurde im Harn und Koth controllirt, wobei mir sehr zu Statten kam, dass einer der Hunde eine seltene Toleranz gegen Milch zeigte, und nur einmal je alle 4—7 Tage festen Koth entleerte. Indem ich so durch mehrere Wochen Harn und Koth vollkommen getrennt erhielt, konnte ich eine durchschnittliche Eisenausscheidung von 1,0—1,3 mg im Koth und 0,7—1,0 mg im Harn pro Tag feststellen. Bei dem anderen Hund, der an Durchfällen litt, betrug die tägliche Ausscheidung im Harn dieselbe Menge, im Koth 1,3—1,5 mg. Man kann somit diese Ausscheidungszahlen für normale Hunde, die auf Milch gesetzt sind, als gegeben ansehen.

1. Versuch. Mittlerer Hund erhält am 18. Mai Morgens Glaubersalz; hierauf keine Nahrung mehr. Am 19. Mai Mittags 12 Uhr 0,51 g reines Hämin in Milchbrei suspendirt. Am 21. Juni Morgens wird der Hund, der nichts mehr genossen und auch keinen Koth entleert hat, aufgebunden und durch Verbluten getödtet. Nach Unterbindung der Venae cavae wird in die Aorta abdominalis physiologische Kochsalzlösung eingespritzt, bis die Spülflüssigkeit aus der Arteria hepatica farblos herausläuft, Magen und Darm werden sorgfältig abgetrennt, ihr Inhalt mit destillirtem Wasser abgespritzt, die Brühe eingedampft, in der Platinschale unter Zusatz von kohlensaurem Natron verascht, und das Eisen mit Chamäleonlösung titrirt.

Eingeführt wurden als Hämin . . . . 49,5 mg Fe
Wiedergefunden im Darminhalt . . . 50,0 mg Fe.

Vom 19. Morgens bis 20. Abends wurden 110 ccm eines äusserst concentrirten klaren Urins entleert. Darin enthalten 0,6 mg Fe.

2. Versuch. Mittlerer Hund auf dieselbe Weise vorbereitet erhält am 2. Juni Vormittags 1,086 g salzsaures Hämin; am 4. Juni Morgens getödtet.

Eingeführt wurden als Hämin . . . . 82,2 mg Fe
Wiedergefunden im Darminhalt . . . 84,3 mg Fe.

3. Versuch. Mittlerer Hund ist durch Blutentziehung bei Milchdiät anämisch gemacht. Erhält am 15. Juni Morgens 1,001 g salzsaures Hämin. Am 17. Juni Morgens getödtet.

Eingeführt wurden als Hämin . . . . 83,0 mg Fe
Wiedergefunden im Darminhalt . . . 79,5 mg Fe.

Aus den obigen Versuchen geht hervor, dass das in Form von reinem Hämin in den Magen gebrachte Eisen nicht resorbirt wird. Damit ist nun aber noch nicht entschieden, wie sich das Blut als

solches in dieser Beziehung verhält, denn es liegen noch keine genaueren Untersuchungen über den Einfluss der Magenverdauung auf das Blut vor. Wir wissen bis jetzt nur, dass das in dem Hämoglobinmolecul enthaltene Eisen durch die Einwirkung der HCl des Magens der Hauptsache nach in Hämatin verwandelt wird (Gherardini l. c.), dagegen ist nichts darüber bekannt, ob diese Umwandlung eine quantitative ist, und ob das Hämatin als das endliche Product der Magenverdauung anzusehen ist. A priori muss ja die Möglichkeit zugegeben werden, dass bei der Entstehung des Hämatins noch Zwischenproducte auftreten, und dass ferner durch die verlängerte Säureeinwirkung aus dem gebildeten Hämatin sich Eisen abspalten könne, das seinerseits entweder direct als Eisenchlorid sich den anorganischen Präparaten analog verhalten würde oder durch Vereinigung mit irgend welchen Eiweissstoffen günstigere Bedingungen für eine Resorption bieten könnte. Es handelt sich demnach zunächst um die Frage, ob und in welchem Maasse das Hämoglobineisen vom Organismus aufgenommen wird.

4. Versuch. Normaler Hund, 12 kg, erhält seit 6 Wochen ausschliesslich Milch. Am 15. Juni Mittags 2 h. 200 ccm centrifugirtes Blut durch die Magensonde eingegeben. Am 17. Juni Morgens 10 h. wird der Hund entblutet, Verfahren wie oben.

Eingeführt wurden als Blut . . . . 168,0 mg Fe
Wiedergefunden im Darminhalt . . 169,3 mg Fe.

5. Versuch. Normaler Hund, 10,5 kg, seit 5 Wochen auf Milch gesetzt, Blutentziehungen im Betrag von 450 ccm Blut, um das Eisenbedürfniss des Organismus zu steigern. Am 18. October 3 h. Mittags 250 ccm Rinderblut mit der Magensonde eingegossen. Am 20. October Vormittags 12 h. durch Verbluten getödtet.

Eingeführt wurden als Blut . . . . 120,0 mg Fe
Wiedergefunden im Darminhalt . . 123,5 mg Fe.

Vom 18. October Mittags bis 20. October Morgens 300 ccm concentrirten Harns entleert, enthaltend 1,2 mg Fe.

Die überraschende Thatsache, dass das Hämatineisen im Darm nicht im mindesten resorbirt wird, hat demnach auch für das Eisen des Hämoglobinmoleküls überhaupt volle Gültigkeit.

Es verhält sich also das Hämoglobineisen bezüglich der Resorption wie die anorganischen Eisenpräparate.

Ich habe im Folgenden die Resultate der Untersuchungen über die Resorption des Eisens im Darmcanal, in sofern sie aus derselben Versuchsanordnung wie oben hervorgegangen sind, zusammengestellt. Es geht daraus zugleich hervor, dass die Versuchsanordnung gewiss eine richtige genannt werden kann, und dass ferner eine Verständigung

in der Eisenfrage nur dann möglich sein wird, wenn die diesbezüglichen Untersuchungen einmal von einem einheitlichen Standpunkt aus unternommen werden. Als Versuchsthiere wurden nur Hunde benutzt.

Präparat	Eingeführte Menge in mg Fe	Im Magen-Darmkanal wiedergef. in mg Fe	Differenz in mg Fe	Resorption in Proc.	Autor
Liquor ferri albuminati	115,2	121,6	+ 6,4	0	F. Voit 1892.
Oxyhämoglobin	19,4	25,9	+ 6,5	0	" "
Ferrum citricum	231,6	213,2	— 18,4	7,9	" "
Ferratin	175,0	78,4	— 96,6	55,2	P. Marfori 1892.
Ferratin	65,0	28,0	— 37,0	56,8	" "
Ferratin	434,0	374,3	— 59,7	13,7	P. Marfori 1894.
Ferratin	249,6	168,1	— 81,5	39,9	" "
Ferratin	204,0	120,0	— 84,0	41,1	" "
Ferratin	226,2	147,9	— 78,3	34,6	" "
Ferratin	215,0	125,0	— 90,0	41,6	" "
Ferrum lacticum	200,0	219,0	+ 19,0	0	" "
Ferrum lacticum	220,0	229,0	+ 9,0	0	" "
Ferratin	140,0	104,0	— 36,0	25	P. Marfori 1895.
Ferratin	91,0	81,0	— 10,0	10,9	" "
Ferratin	135,0	94,0	— 41,0	30,3	" "
Ferratin	165,9	103,0	— 62,9	37,9	Jaquet u. Kündig 1895.
Salzsaures Hämin . . .	49,5	50,0	+ 0,5	0	Cloetta 1895.
Salzsaures Hämin . . .	82,2	84,3	+ 2,1	0	" "
Salzsaures Hämin . . .	83,0	79,5	— 3,5	4,2	" "
Blut	168,0	169,3	+ 1,3	0	" "
Blut	120,0	123,5	+ 3,5	0	" "

Die kleine Menge von 3,5 mg Fe, welche in meiner Versuchsreihe fehlt, ist sicherlich nicht auf Resorption zurückzuführen, sondern zufälligen Umständen bei der Untersuchung zuzuschreiben. Desgleichen betrachtet auch Voit das Resultat bei Ferrum citricum nicht als einen Beweis für dessen Resorptionsfähigkeit.

Auf die meinen Ausführungen entgegenstehenden Berichte von Pietro Castellino[1]) und Chirone[2]) kann ich, weil sie sich blos auf rein klinische Momente stützen, wo der therapeutisch günstig wirkenden Umstände vieler sind, nicht näher eingehen.

1) Sul valore terapeutico della Emoglobina. Rivista clinica 29, 1890.

2) Manuale di Materia Media e di Terapeutica. Napoli 1887, p. 674.

VI.

Die Bedeutung des Molecularzustandes der wassergelösten Desinfectionsmittel für ihren Wirkungswerth.

Von

Stabsarzt Dr. Scheurlen,
Privatdozent f. Hygiene u. Bacteriologie an der Universität Strassburg.

Der Wirkungswerth unserer Desinfectionsmittel ist um so grösser, je concentrirter ihre Lösung und je höher deren Temperatur ist. Das sind zwei durch zahlreiche Untersuchungen zu bacteriologischen Grundbegriffen gewordene Facta, dass es fast scheint, als ob über der Selbstverständlichkeit die Frage nach der Ursache dieser doch keineswegs so ohne Weiteres erklärlichen Erscheinung vergessen worden wäre.

Ich gehe von dem Beispiel aus, dass eine 6 proc. wässrige Carbollösung, bei Zimmertemperatur, also etwa 20° C., Milzbrandsporen in ungefähr 8 Tagen vernichtet, was eine 3 proc. bei dieser Temperatur überhaupt nicht oder jedenfalls erst in viel längerer Zeit zu leisten vermag; erwärmt man aber letztere auf 40—45° C., so erhält sie dieselbe Desinfectionskraft wie jene. Dass es sich in diesem Falle nicht um die gemeinsame Action zweier gleichzeitig unmittelbar auf die Milzbrandsporen wirkender Desinficientien, des Phenols und der Wärme handelt, welch letztere man wohl früher als besonderes physikalisches Desinfectionsmittel angesehen hat, erhellt daraus, dass 40—45° in Luft oder Wasser den Milzbrandsporen nichts anzuhaben vermögen.

Es spitzt sich also unsere Frage dahin zu: was für eine gemeinsame Eigenschaft besitzt das Phenolmolecül in der gesättigten wässrigen Lösung und in der nicht gesättigten aber erwärmten Lösung? Oder allgemeiner gefasst: in was für einem Zustand befindet sich das Phenolmolecül überhaupt in wässriger Lösung?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir etwas weit ausholen.

Der Zustand der Molecüle in Lösungen ist bis jetzt am eifrigsten an Salzen studirt worden. Die diesbezüglichen Untersuchungen

sind nicht einfach, denn die Körper selbst können nicht zur unmittelbaren Untersuchung herangezogen werden, da die Beschaffenheit eines aus Wasser auskrystallisirten, z. B. hydrathaltigen Salzes keine Gewähr bietet, dass das Salz in dieser Zusammensetzung sich in der Lösung befunden hat.

Aufschluss haben hier gegeben die Untersuchungen über die Erniedrigung des Gefrierpunktes, des Dichtemaximums und der Spannkraft (Erhöhung des Siedepunktes); ferner das Verhalten der Lösungswärme hydrathaltiger Salze gegenüber derjenigen ihrer Anhydrite; weiterhin die plötzliche Veränderung der Löslichkeitscurve eines Salzes, wie z. B. des Glaubersalzes und der Soda, und schliesslich das Verhalten verschiedener farbiger Salze, deren Farbe sich bei Aufnahme von Hydratwasser verändert.

Aus diesen Untersuchungen hat sich für die weitaus überwiegende Mehrzahl der Salze das sichere Resultat ergeben, dass ihre Molecüle sich als Hydrate in der wässrigen Lösung befinden.

Ich gehe nicht auf alle diese Untersuchungen näher ein, sie können in dem bekannten Lehrbuch von Ostwald nachgelesen werden; ich erwähne nur kurz zur Orientirung für diejenigen, denen die einschlägigen Verhältnisse nicht geläufig sind, als Beispiel: die Untersuchungen über die Gefrierpunktserniedrigung und über das Verhalten einiger hydrathaltiger farbiger Salze; letztere hebe ich besonders deshalb hervor, da von ihnen in der Hauptsache meine Untersuchungen ihren Ausgang genommen haben.

Wenn man zu 100 g Wasser eine bestimmte Menge Kochsalz hinzusetzt, so erniedrigt sich der Gefrierpunkt des Wassers um eine bestimmte Grösse, die proportional ist der zugefügten Kochsalzmenge; und zwar ist die Erniedrigung (E), dividirt durch die Menge Salz in 100 g Wasser (M), eine constante Grösse, der sogenannte Erniedrigungscoefficient: $E/M = \text{const.}$ Nun bleibt z. B. beim Kochsalz der Erniedrigungscoefficient constant bis zu einer Erniedrigung des Gefrierpunktes auf -9^{0}, was einem Gehalt von 15 Proc. Kochsalz entspricht, bei weiterem Zusatz nimmt der Quotient E/M zu, giebt aber sofort wieder eine constante Grösse, wenn man das Kochsalz mit 2 Molecülen Krystallwasser verbunden in Rechnung zieht. Noch markanter erscheinen diese Verhältnisse bei dem später zu erwähnenden Kupferchlorid. Dasselbe giebt bis zu einem Gehalt von 16 Proc. und einer Temperaturerniedrigung auf $-7{,}5^{0}$ C. unter Annahme von 12 Molecülen Hydratwasser einen constanten Erniedrigungscoefficienten, verlangt aber bei weiterer Concentration und Temperaturerniedrigung die Annahme von 4 Molecülen Krystallwasser. Gleichzeitig

findet hier als weiterer Beweis für die thatsächlich sich ändernden Hydratverhältnisse die sofort zu besprechende Farbenveränderung von blau in grün statt.

Das Kupferchlorid krystallisirt mit 2 Molecülen Krystallwasser in grünen rhombischen Krystallen. Starke wässrige Lösungen dieses Salzes sehen gleichfalls grün aus und enthalten, wie oben gesagt, ein 4 Molecüle Hydratwasser enthaltendes Kupferchlorid, während schwächere, z. B. 10 proc. Lösungen, eine blaue Farbe zeigen und, wie aus den erwähnten Untersuchungen über die Gefrierpunktserniedrigung hervorgegangen ist, das Kupferchlorid mit 12 Molecülen Krystallwasser verbunden enthalten. Erwärmt man diese Lösung auf 75 ° C., so ist sie bei 75 ° C. rein grün, abgekühlt erscheint sie bei 50 ° C. wieder rein blau.[1])

Setzt man zu 10 ccm der 10 proc. Lösung bei 20° C. 2 g Kochsalz, so wird sie bei dieser Temperatur grün, das Gleiche geschieht, wenn 2 g Calciumchlorid zugesetzt werden, wobei ausserdem durch theilweise ausgefälltes Kupferchlorid ein grüner Niederschlag entsteht.

Das Kobaltchlorür, die sympathetische Tinte, krystallisirt mit 6 Molecülen Krystallwasser in schönen rothen monosymmetrischen Krystallen. Erhitzt schmelzen dieselben in ihrem Krystallwasser, geben es dann ab und es bleibt eine amorphe Masse von blauer Farbe: das wasserfreie Kobaltchlorür.

In Wasser gelöst, bildet das Cobaltum chloratum purum crystallisatum, mit dem ich experimentirte, eine rosarothe Flüssigkeit, die in verdünnter Lösung zum Kochen erhitzt, sich in der Farbe nicht verändert; nimmt man eine stärkere, 25 proc. Lösung, so erhält dieselbe beim Kochen nur einen Stich ins Bläuliche, nimmt man eine 75proc. Lösung, so wird diese, zum Kochen erhitzt, tiefblau. Fügt man nun zu 10 ccm der 25 proc. Lösung 5 g Kochsalz hinzu, so wird diese schon bei 50 ° C. tiefblau, ohne dass sich übrigens alles Kochsalz lösen würde. Setzt man zur selben Menge derselben Lösung 2 g Calciumchlorid, so wird die Lösung bei 70° C. tiefblau, gleichzeitig tritt auch hier eine Ausfällung des blauen Kobaltchlorürs ein. Fügt man dagegen zu 10 ccm der 25 proc. Lösung 10 g Chlorzink, so verändert sich die rothe Farbe beim Kochen nicht, bezw. nicht mehr als ohne Chlorzinkzusatz.

Gestützt auf die oben angeführten Resultate anderer Untersuch-

---

1) Diese Zahlen sind keine Grenzwerthe, welche auf diese Weise zu erhalten überhaupt nicht möglich ist, da durch verschiedene Zwischenfarben grün in blau übergeht.

ungen geht aus diesen übrigens keineswegs neuen Versuchen hervor, dass die Salze in concentrirter wässriger Lösung wenig oder gar kein Hydratwasser enthalten, dass sie aber in verdünnter Lösung mehr oder weniger reichlich damit verbunden sind. Dieses Hydratwasser verlieren sie sowohl durch Erwärmen als durch Zusatz stärker wasseranziehender Substanzen, so dass sie schliesslich in demjenigen Molecularzustand in der Lösung sich befinden, den sie, wie z. B. das Kobaltchlorür, in ihrer concentrirtesten, also wohl auch wirksamsten Form einnehmen.

Die Versuche haben weiterhin ergeben, dass die Salze sich in ihrer wasserentziehenden Wirkung nicht gleichwerthig verhalten: das Chlorzink ist auf den Hydratgehalt des Kobaltchlorürs ohne Wirkung, das Chlornatrium entzieht ihm das Wasser, lässt es aber gelöst, während das Chlorcalcium es auch aus dem Wasser verdrängt; eine Steigerung in diesen drei Beispielen lässt sich nicht verkennen. Ich hebe ausserdem noch hervor, dass der Uebergang des einen Hydratgehaltes in den andern nicht sprungweise vor sich geht, sondern allmälig, was schon von verschiedenen Seiten festgestellt wurde, sich übrigens auch durch den allmäligen Uebergang einer Farbe in die andere erweist.

Waren diese Schlüsse richtig gezogen: ist es möglich durch geeignete Behandlung das Molecül irgend einer Substanz in niedrigprocentiger Lösung in den Zustand überzuführen, den es in hochprocentigen Verhältnissen einnimmt, so musste dies auch an den biologischen Eigenschaften erkennbar und nachweisbar sein, so musste die niedrigprocentige Lösung mit richtig modificirtem Molecül denselben physiologischen und pathologischen Effect erzielen, wie die entsprechende hochprocentige.

Dies nachzuweisen, sind Desinfectionsversuche ganz besonders geeignet und habe ich deshalb solche vornehmlich am Carbol und den drei Kresolen, später auch an den drei Dihydroxylbenzolen, ferner dem Pyrogallol und dem Tannin angestellt.

Der Uebergang von einem Hydrat in einen andern Hydratgehalt ist bei diesen Substanzen durch Farbänderung natürlich nicht zu erkennen, dagegen giebt das beginnende Ausfallen dieser Körper, die Trübung der Flüssigkeit ein genügend zuverlässiges Merkmal ab, um rechtzeitig zu bemerken, dass der Hydratgehalt des Molecüls soweit gesunken ist, dass der Körper sich nicht mehr in Lösung zu halten vermag, dass er also auf seiner niedersten Hydratstufe angelangt ist, welche unter den gegebenen Verhältnissen überhaupt möglich ist.

Was das Bestehen von Hydraten bei diesen Substanzen betrifft, so ist beim Carbol die Bildung von solchen durch die Existenz des „Acidum carbolicum liquefactum" jedermann bekannt. Genauere Untersuchungen hierüber liegen von Alexejeff vor.

Er stellte dieselben folgendermaassen an: Zugeschmolzene Glasröhren, welche abgewogene Mengen Phenol und Wasser enthielten, wurden in einem mit Wasser gefüllten Becherglas so lange erwärmt, bis der Röhreninhalt klar wurde. Dann wurde unter fortwährendem Umrühren nach und nach kaltes Wasser bis zum Eintritt der Trübung zugesetzt.

Seine Resultate sind aus folgenden zwei Tabellen ersichtlich:

I. Löslichkeit von Phenol in Wasser.

%-Gehalt an Phenol	3,75	4,83	4,85	5,13	5,27	5,36	6,19	7,33	8,03	9,83	11,83
Temp. bei d. Trübung eintritt in ° C.	trübt sich nicht bei — 10° C.	+11	12	25	26	35	45	58	59	72	77

%-Gehalt an Phenol	13,78	17,3	17,97	18,78	20,05	23,77	24,12	33,23	37,39	40,01
Temp. bei der Trübung eintritt in ° C. . . .	80	82	83	83	83	84	84	84	84	84

II. Löslichkeit von Wasser in Phenol.

%-Gehalt an Wasser	16,38	19,85	20,92	23,30	26,75	26,93	31,99	34,44
Temp. bei d. Trübung eintritt in ° C. . .	trübt sich nicht bei — 10 ° C.		— 5	+ 9	+ 32	43	53	60

%-Gehalt an Wasser	34,77	35,10	40,72	47,54	49,52	59,85	59,99	66,77	76,23
Temp. bei d. Trübung eintritt in ° C. . .	61	62	71	78	80	84	84	84	84

Das Phenol löst sich also nach Alexejeff nicht nur in Wasser, sondern das Wasser auch in Phenol oder wie ich mich ausdrücken möchte, das Phenol bildet mit Wasser zwei Reihen von Hydraten. Dieselben vereinigen sich bei 84° C., von hier an mischt sich Phenol und Wasser in jedem Verhältniss.

Während hier die Wärme als das den Hydratgehalt herabsetzende Moment benützt wurde, verwendete ich in den nachstehenden Versuchen als solches in der Hauptsache Kochsalz, dann auch Natron bicarbonicum, Glaubersalz, Natriumthiosulfat u. a. m.

Es kommt einfach darauf an, solche Körper zu finden und zu verwenden, deren Affinität zu Wasser grösser ist als diejenige der Substanzen, deren Hydratgehalt herabgesetzt werden soll.

Meine Methode war folgende: In eine gewogene Glasstöpselflasche wurden 30 ccm der zu untersuchenden 1—5 proc. Lösung gefüllt, das Ganze wieder gewogen und nun kleine Mengen englischen Kochsalzes zugegeben und tüchtig geschüttelt, bis eine bleibende Trübung entstand; gleichzeitig wurde die Temperatur bestimmt und durch Eintauchen in warmes Wasser Sorge getragen, dass die Temperatur, bei der die Bestimmung erfolgen sollte, eingehalten wurde. Nach Eintritt der Trübung und einigem Stehenlassen wurden die Gläser wieder gewogen und so die verbrauchte Kochsalzmenge festgestellt. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, dass der Eintritt der Trübung nicht immer mit absoluter Schärfe festgestellt werden konnte; man war manchmal im Zweifel, handelte es sich um eine Opalescenz nur oder schon um eine Trübung: es ist deshalb auf die entstandenen Decimalen kein grosser Werth zu legen und theile ich sie nur mit, weil sie einmal bestimmt worden sind.

Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Wirksame Substanz	%-Gehalt an wirksamer Substanz	%-Gehalt an Kochsalz, bei dem Trübung eintritt			Wirksame Substanz	%-Gehalt an wirksamer Substanz	%-Gehalt an Natriumthiosulfat, bei dem Trübung eintritt Temp. 15° C.	%-Gehalt an wasserfreiem $NaHCO_3$, bei dem Trübung eintritt Temp. 15° C.	%-Gehalt an $Na_2CO_3 + 10\,H_2O$ Temp. 15° C.
		Temp. 20° C.	Temp. 15° C.	Temp. 10° C.					
Carbol	5	5,57	3,5	—		—	—	—	—
	4	10,61	7,0	—		—	—	—	—
	3	13,53	12,0	—		—	—	—	—
	2	20,37	17,0	—		—	—	—	—
	1	34,74	24,0	—		—	—	—	—
o-Kresol	2½	0,5	—	—	o-Kresol	2½	—	9,00	1,0
	2	2,96	3,00	2,92		2	6,27	12,00	8,0
	1½	8,27	6,64	5,98		1½	13,07	16,00	17,0
	1	13,43	12,62	12,62		1	25,82	23,60	32,0
	½	25,65	21,85	20,86		½	48,88	34,00	66,0
m-Kresol	2	2,32	—	—	m-Kresol	2	2,6	—	—
	1½	6,16	—	—		1½	7,92	—	—
	1	11,36	—	—		1	21,43	—	—
	½	23,93	—	—		½	42,76	—	—
p-Kresol	2	1,65	1,67	1,31	p-Kresol	2	0,99	—	—
	1½	6,27	4,90	4,25		1½	7,23	—	—
	1	10,67	10,21	9,04		1	19,60	—	—
	½	21,47	20,26	19,28		½	41,50	—	—

Wirksame Substanz	%-Gehalt an wirksamer Substanz	%-Gehalt an Kochsalz, bei dem Trübung eintritt			Wirksame Substanz	%-Gehalt an wirksamer Substanz	%-Gehalt an Natriumthiosulfat, bei dem Trübung eintritt Temp. 15° C.	%-Gehalt an wasserfreiem $NaHCO_3$, bei dem Trübung eintritt Temp. 15° C.	%-Gehalt an $Na_2CO_3 + 10\,H_2O$ Temp. 15° C.
		Temp. 20° C.	Temp. 15° C.	Temp. 10° C.					
Brenzkatechin	5	33,22	Bei Ueberschuss v. Kochsalz blieb dieses ungelöst; Brenzkatechin fiel nicht aus			—	—	—	—
	4	34,07				—	—	—	—
	3	35,19				—	—	—	—
	2	36,51				—	—	—	—
	1	37,58				—	—	—	—
Resorcin	5	24,21	—	—		—	—	—	—
	4	26,88	—	—		—	—	—	—
	3	27,97	—	—		—	—	—	—
	2	29,84	—	—		—	—	—	—
	1	33,22	—	—		—	—	—	—
Hydrochinon	5	6,73	—	—		—	—	—	—
	4	10,64	—	—		—	—	—	—
	3	14,37	—	—		—	—	—	—
	2	24,03	—	—		—	—	—	—
	1	31,19	—	—		—	—	—	—
Pyrogallol	5	31,21	Bei Ueberschuss v. Kochsalz blieb dieses ungelöst; Pyrogallol fiel nicht aus			—	—	—	—
	4	32,90				—	—	—	—
	3	35,50				—	—	—	—
	2	37,08				—	—	—	—
	1	37,33				—	—	—	—
Tannin	5	10,64	—	—		—	—	—	—
	4	11,36	—	—		—	—	—	—
	3	13,27	—	—		—	—	—	—
	2	15,68	—	—		—	—	—	—
	1	16,55	—	—		—	—	—	—

Wie man sieht, wurde die Hauptsache der Versuche bei 20 ° C. angestellt; bei 15 ° C. waren für Carbol deutlich geringere Mengen zur Ausfällung nöthig; bei den Kresolen dagegen war der Unterschied, wenn auch meist vorhanden, doch kaum nennenswerth. Für Brenzcatechin und Pyrogallol erwies sich das Kochsalz zum Ausfällen nicht geeignet.

Nach Feststellung dieser Resultate konnte ich zu den Desinfectionsversuchen übergehen. Stets wurde so verfahren, dass zu 50 ccm der Lösung 1 ccm einer Bacterienaufschwemmung zugefügt wurde und dann aus dieser Suspension nach bestimmter Zeit eine Oese entnommen und in Gelatine oder Agar übertragen wurde.

Zuerst hatte ich den Desinfectionswerth schwacher antiseptischer Lösungen festzustellen: ich gebrauchte hierzu zunächst als Testobject den Prodigiosus. Die Prodigiosusaufschwemmung wurde aus 3—5

Agarkulturen und etwa 50 ccm sterilen Wassers bereitet; als Nährboden verwendete ich Gelatine. Von Desinfectionsflüssigkeiten wurden untersucht:

1. Acid. carbol. cryst. . . . . 1,0 : 100,0
2. Acid. carbol. liquef. . . . . . . 1,0 : 100,0
3. o-Kresol. cryst. . . . . 1,0 : 100,0
4. o-Kresol. pur. liquef. Nördlinger 1,0 : 100,0
5. m-Kresol. pur. . . . . 1,0 : 100,0.

Nach 15, 30 und 60 Secunden wurden Platten gegossen:

1. Acid. carb. cryst. zeigte nach 1 Minute noch 2 Colonien.
2. Acid. carb. liq. nach 1 Minute noch 1000 Colonien.
3. o-Kresol. cryst. nach 1/4 Minute 37 Colonien, nach 1/2 Minute 0 Colonien.
4. o-Kresol. pur. liq. nach 1/4 Minute 200 Colonien, nach 1/2 Minute 0 Colonien.
5. m-Kresol. pur. nach 1/4 Minute 35 Colonien, nach 1/2 Minute 0 Colonien.

Die Controllplatte, die genau ebenso hergestellt worden war, nur dass 50 ccm Wasser statt antiseptischer Lösung verwendet wurde, zeigte 5500 Colonien.

Darnach erwies sich der Prodigiosus als ein sehr wenig widerstandsfähiger Mikroorganismus und nicht geeignet, die eventuelle Verstärkung der Desinficientien durch indifferente Zusätze deutlich hervortreten zu lassen.

Deshalb stellte ich genau denselben Versuch mit einem hochvirulenten Staphylococcus pyogenes aureus an, der frisch aus einem Fall von Pyämie gezüchtet worden war. Als Nährboden wurde Agar verwendet; die Platten standen bei 37° C.

Am 5. Tag ergab die Controlplatte 64800 Keime, die übrigen Platten zeigten folgendes Ergebniss:

1 Proc.	nach 1 Min.	nach 2 Min.	nach 3 Min.	nach 4 Min.	nach 5 Min.
1. Acid. carb. cryst.	32 400	27 600	18 900	17 500	14 570
2. Acid. carb. liq. .	42 850	36 750	28 900	19 450	17 700
3. o-Kres. pur. cryst.	16 800	15 000	14 200	10 800	5 400
4. o-Kres. pur. liq. .	30 000	24 000	18 900	16 800	6 100
5. m-Kres. pur. . . .	10 800	8 100	2 620	1 230	814

Also keines der genannten Desinfectionsmittel zerstörte in 1 proc. Lösung meinen Staphylococcus aureus innerhalb 5 Minuten.

Nun setzte ich zu diesen Lösungen die oben gefundene Kochsalz-

menge und untersuchte ausserdem die concentrirten Lösungen dieser Substanzen; sonach hatte ich folgende Recepte:

1. Acid. carbol. cryst. 1,0 : 100,0, Kochsalz 24,0.
2. Acid. carb. cryst. 6,0 : 100,0.
3. o-Kresol. cryst. 1,0 : 100,0, Kochsalz 13,0.
4. o-Kresol. 2,5 : 1,00.
5. m-Kresol. 1,0 : 100,0, Kochsalz 12,0.
6. m-Kresol. 2,5 : 100,0.
7. Kochsalz 24,0 : 100,0 als Controle.

Das Resultat des in der sonstigen Versuchsanordnung mit dem vorherigen genau übereinstimmenden, auch am selben Tage ausgeführten Versuches veranschaulicht folgende Tabelle:

Zeitdauer der Einwirkung	Carbol 1 : 100, Kochsalz 24.	Carbol 6 : 100	o-Kres. 1 : 100, Kochsalz 13.	o-Kres. 2,5 : 100	m-Kres. 1 : 100 Kochsalz 12.	m-Kres. 2,5 : 100	Kochsalz 24 : 100
1/4 Minute	8	2	7	0	3	1	45 000
1/2 Minute	0	0	2	0	1	0	46 200
1 Minute	0	0	0	0	0	0	37 800

Nach einer halben Minute hatten also diese einprocentigen Phenol-Kochsalzlösungen alles vernichtet, ganz ebenso wie die concentrirten Lösungen.

Nun war für mich nur noch festzustellen, wie lange die einprocentigen Phenollösungen ohne Zusatz überhaupt brauchen, den Staphylococcus aureus zu tödten; ich stellte eine dahinzielende Versuchsreihe mit 1 proc. Lösungen von Carbol cryst. und o-Kresol cryst. an; es zeigte sich, dass erstere hierzu 20 Minuten brauchte, letztere 7 Minuten. Die Resistenz des Staphylococcus aureus nimmt übrigens bei Züchtung auf künstlichen Nährböden deutlich ab; als ich einen Monat später den Versuch wiederholte mit einer von demselben Aureus stammenden 6 tägigen Agarkultur, brauchte die 1 proc. Carbollösung nur noch 15, die 1 proc. o-Kresollösung nur noch 5 Minuten zur Abtödtung desselben.

Das ausgezeichnete Resultat meiner Versuche mit Phenol-Kochsalzlösungen veranlasste mich, auch deren Wirkung auf Milzbrandsporen in den Kreis meiner Beobachtung zu ziehen. Die mit diesem Testobject untersuchten Flüssigkeiten waren folgende:

1. 1 pro mille Sublimat.
2. 1 Proc. Carbol cryst.
3. 1 „ Carbol + 24 Proc. Kochsalz.
4. 3 „ Carbol.
5. 3 „ Carbol + 12 Proc. Kochsalz.

6. 6 Proc. Carbol.
7. 1/2 „ o-Kresol + 19 Proc. Kochsalz.
8. 1 „ o-Kresol.
9. 1 „ o-Kresol + 13 Proc. Kochsalz.
10. 2,5 „ o-Kresol.
11. 24 „ Kochsalz } als Controle.
12. Aq. dest. steril. }

Wie in den früheren Versuchen, wurden Agarplatten gegossen und diese bei Bruttemperatur gehalten.

Lösungen	1 St.	5 St.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1. 1 pro mille Sublimat	120	0	0	0	—	—	—	—	—
2. 1 Proc. Carbol	3000	1200	1520	2790	1950	1780	1650	1520	1200
3. 1 „ Carbol; 24 „ Na-Cl	2500	520	96	6	0	0	0	—	—
4. 3 „ Carbol	3350	1750	1200	1060	1120	960	1010	920	875
5. 3 „ Carbol; 12 „ Na-Cl	350	175	0	0	0	—	—	—	—
6. 6 „ Carbol	2500	1110	1240	1100	550	220	50	36	15
7. 1/2 „ o-Kresol; 19 „ Na-Cl	930	10	0	2	0	0	0	—	—
8. 1 „ o-Kresol	1100	835	877	994	925	1005	720	890	640
9. 1 „ o-Kresol; 13 „ Na-Cl	1450	13	10	3	0	0	0	—	—
10. 2,5 „ o-Kresol	620	100	160	95	53	36	41	6	0
11. 24 „ Na-Cl	3000	2500	1730	3300	1800	1670	1420	1200	1200
12. Aq. dest. st.	3000	3000	1700	3600	2700	3000	2650	2500	2200

Das Resultat, das aus vorstehender Tabelle erhellt, war ein ganz überraschendes: das 1proc. und 3proc. Carbol, das 1/2proc. wie 1proc. o-Kresol hatte, mit dem entsprechenden Kochsalzzusatz versehen, Milzbrandsporen in spätestens 3 Tagen vernichtet, während ohne Kochsalz kaum eine Einwirkung auf die Milzbrandsporen zu erkennen war.

Einen zweiten Milzbrandsporenversuch begann ich am 20. August 1894. Doch ist hervorzuheben, dass jetzt andere Verhältnisse vorlagen, als beim ersten; während zur Zeit, als dieser angestellt wurde — Beginn am 27. Juni und wiederholt am 3. Juli 1894 — es sehr heiss war und das Thermometer über Mittag 23° R. zeigte, war es Ende August kalt und die höchste Temperatur im Laboratorium betrug 14° R. Dieser Umstand konnte bei der mehrfach erwähnten Bedeutung der Wärme für den Molecularzustand der in Rede stehenden Substanzen nicht ohne Einfluss auf die Desinfectionswirkung bleiben und sehen wir in Folge dessen eine wenn auch geringe, so doch deutliche Abschwächung derselben in diesem Versuch gegenüber dem ersten eintreten.

Die untersuchten Lösungen waren folgende:

1. Acid. carbol. cryst. 2 Proc., Kochsalz 20 Proc.
2. o-Kresol. pur. liq. 1 Proc., Kochsalz 12 Proc.
3. m-Kresol 1 Proc., Kochsalz 12 Proc.
4. p-Kresol 1 Proc., Kochsalz 10 Proc.
5. Resorcin 2 Proc., Kochsalz 30 Proc.
6. Pyrogallol 2 Proc., Kochsalz 35 Proc.
7. Tannin 2 Proc., Kochsalz 15 Proc.
8. Brenzcatechin 2 Proc., Kochsalz 35 Proc.
9. Hydrochinon 2 Proc., Kochsalz 25 Proc.
10. Formalin 5 Proc., Kochsalz 12 Proc.
11. Sublimat 1 pro mille.
12. Wasser.

Es schieden sich, da die angewandte Kochsalzmenge meist die für 20° C. bestimmte war, die Flüssigkeit in diesem Versuch aber nur 12° C. hatte, einige Körper aus: die 3 Kresole hatten eine deutliche Fettropfenschicht uud das Tannin war getrübt. Diese Lösungen wurden filtrirt und dann verwendet; dass sie nun natürlich nicht mehr genau den angegebenen Werthen entsprachen, ist mir wohlbekannt, doch war der Unterschied nicht gerade gross. Bei der Gelegenheit hebe ich hervor, dass ich während dieser ganzen Arbeit Sorge trug, dass nie eine Flüssigkeit zum Versuch gelangte, in der Ausscheidungen vorhanden gewesen wären.

Dem Formalin habe ich ganz ohne jeden sonstigen Anhalt 12 Proc. Kochsalz zugesetzt; es traten bald an der Glaswand Gasblasen auf und der verstärkte stechende Geruch bewies eine vermehrte Verdunstung.

Die nicht besonders erwähnten Lösungen in diesem letzten Versuch waren von vorn herein klar; das Ergebniss desselben erhellt aus nachfolgender Tabelle:

Lösungen	1/2 St.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
1. 2 Proc. Carbol, 20 " Ca-Cl	4200	1560	540	120	0	0	—	—	—
2. 1 " o-Kresol, 12 " Na-Cl	3600	1620	850	250	40	0	0	—	—
3. 1 " m-Kresol, 12 " Na-Cl	5800	1870	600	320	75	0	0	—	—
4. 1 " p-Kresol, 10 " Na-Cl	7500	860	500	180	130	90	0	0	—
5. 2 " Resorcin, 30 " Na-Cl	3500	3840	3280	2950	2640	2040	1780	970	275
6. 2 " Pyrogallol, 35 " Na-Cl	4500	2870	2540	420	380	290	160	70	60

Lösungen	½ St.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
7. 2 Proc. Tanin . . . . . 15 „ NaCl	5200	2200	890	70	45	8	0	0	—
8. 2 „ Brenzkat. . . . 35 „ Na-Cl	3800	3540	1860	945	570	320	220	115	40
9. 2 „ Hydrochinon . 25 „ Na-Cl	4700	2900	280	240	150	110	45	19	8
10. 5 „ Formalin . . . 12 „ Na-Cl	1	0	0	—	—	—	—	—	—
11. 1 pro mille Sublimat . .	35	0	0	—	—	—	—	—	—
12. Wasser	5900	—	—	—	—	—	—	—	3720

Im Wesentlichen stimmt also das Resultat dieses Versuches mit dem früheren überein. Hervorzuheben ist der ganz bedeutende Desinfectionswerth des Tannins, besonders deshalb, da ausser dem Kochsalz noch eine Reihe von anderen indifferenten Substanzen existiren, die das Tannin in seinen Lösungen ebenso beeinflussen wie dieses; hier können weitere Versuche zu direct praktischen Erfolgen führen.

Hiermit schliessen meine Versuche. Durch äussere Umstände bin ich am Weiterarbeiten verhindert worden.

Wir haben also gesehen, dass die Phenole mit Wasser Hydrate bilden und dass der Hydratgehalt bei schwachen Lösungen ein grösserer, bei concentrirten ein geringerer ist. Diese Hydrate geben beim Erhitzen ihr Wasser allmählich ab. Ganz ähnlich kann es ihnen in grösserem oder geringerem Grade, meist je nach der Versuchstemperatur, durch andere stärker wasserbindende Körper entzogen werden. — Beim Carbol und den Kresolen wird das Hydrat der einen Reihe schliesslich in das der anderen gebracht und fällt aus. —

So kann das Carbolmolecül einer 1 proc. Lösung durch Kochsalz, Glaubersalz und andere Zusätze in denselben Zustand gebracht werden wie das Molecül einer gesättigten Lösung, also bei Zimmertemperatur einer 6—7 proc. Beide Molecüle sind sich dann also gleich und demgemäss auch ihr dynamischer Werth. Eine solche 1 proc. Lösung hat somit denselben Desinfectionswerth wie eine concentrirte. Dass ich, gleichgültig, ob mit einer halb-, ein-, zwei- oder dreiprocentigen Lösung unter Zusatz der vorher bestimmten nothwendigen Salzmenge experimentirend stets den gleich hohen Desinfectionswerth erzielte, dieser Umstand lässt es zweifellos erscheinen, dass hier ein Naturgesetz obwaltet.

Aus diesen Versuchen geht ferner hervor, dass die Angabe des Procentgehalts einer Flüssigkeit an wirksamer Substanz uns über den Wirkungswerth derselben vollständig im Unklaren lassen kann, dieselbe darf nur darin vergesellschaftet sein mit einer Substanz, die,

wie in unseren Fällen, zu Wasser eine grössere Affinität besitzt als diese selbst.

Daraus folgt weiter, dass wir in der biologischen Chemie mindestens eben so sehr mit einer Affinität der Molecüle, als mit einer solchen der Atome zu rechnen haben, deren Valenz, wie aus dem Beispiel des Zinkchlorids, verglichen mit dem Kochsalz, hervorgeht, ebenso verschieden ist, wie die der Atome.

Ich bin bis jetzt nicht in der Lage gewesen, von der Feststellung dieses Gesetzes zur praktischen Anwendung überzugehen; ich glaube aber, dass sich hier, abgesehen von einem neuen Gesichtspunkt für die verschiedensten Verhältnisse, ein weites Feld in Wissenschaft und Technik darbietet, selbstverständlich nicht für die Desinfectionspraxis allein, in der bekanntlich rein empirisch ab und zu schon die Bemerkung gemacht wurde, dass zusammengesetzte Desinfectionsmittel eine stärkere Wirkung haben, als ihre Komponenten. Ich will nur als Beispiele erwähnen, dass die Wirkung der Ehrlich'schen und Ziehl'schen Carbolfuchsinlösung, die der natürlichen Mineralwässer und noch manches andere durch dieses Gesetz ihre Erklärung finden dürfte.

Ich habe einigen mir befreundeten Chirurgen die Anwendung der 1 proc. o-Kresollösung mit 12 proc. Kochsalz empfohlen und allgemein hat dieselbe zufrieden gestellt. Uebrigens beginnen die Instrumente schon bei nicht sehr langem Verweilen in dieser Kochsalzlösung zu rosten, ein Umstand, der durch Zusatz von 1 pro Mille Natriumthiosulfat, das reducirend wirkt, leicht verhindert werden kann.

Wichtigere Resultate als für die Chirurgie und Geburtshülfe, dürfte für die Pharmakologie und innere Medicin die Erforschung dieses Gesetzes zeitigen. Man ist weiterhin versucht, eine Theorie der Immunität und Heilung aufzustellen, deren Construction ziemlich einfach ist. Das geht nämlich aus der Verschiedenheit der Aussalzbarkeit der einzelnen Eiweisskörper hervor, dass dieses Gesetz auch für sie Geltung hat, dass sie unter sich selbst eine verschiedene, und zwar eine sehr starke Affinität zu Wasser haben, und dass sie sich somit gegenseitig zu beeinflussen vermögen.

Ich stelle mir bis auf Weiteres auf Grund dieses Gesetzes die künstliche und die natürliche Immunität so vor, dass ich annehme, dass das Heilserum bezw. bei activer Immunisirung die mehr oder weniger veränderten Producte der Bacterien die Stelle des Kochsalzes in unseren Versuchen und die Alexine diejenige der Carbolsäure übernehmen, während bei der natürlichen Immunität der Molecularzustand

dieser Alexine entweder durch grössere Concentration oder durch die Wirkung anderer Eiweisskörper in wirksamer Verfassung erhalten wird. Bei dieser Denkweise können wir auch — ich glaube zum ersten Mal — uns eine physikalisch-chemische Vorstellung davon machen, in welcher Art die vielumstrittene und doch zweifellos zu Recht bestehende Wirkung einer Erkältung als begünstigendes Moment zur Entstehung einer Infectionskrankheit zu Stande kommen kann.

VII.

Aus der bacter. Abtheilung des Laboratoriums der med. Klinik zu Strassburg i. E.

Studien über den Diplococcus pneumoniae Fränkel.

Von

Dr. E. Levy, Privatdocent und Dr. C. Steinmetz, Kreisarzt.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae sind von uns im Laufe der letzten 3 Jahre theils in gemeinschaftlicher, theils in Einzelarbeit gewonnen worden.

An die Spitze unserer Betrachtungen müssen wir unsere völlige Uebereinstimmung mit Kruse und Pansini[1]) in Bezug auf die Variabilität des Diplococcus lanceolatus stellen: Es giebt eine Menge Abarten, Spielarten dieses Mikrobions, aber trotzdem gelingt es nicht wirklich distincte Varietäten mit aller Schärfe zu unterscheiden. Wir wollen dies gleich von vornherein betonen, weil sonst einzelne der weiter unten angeführten Thatsachen nicht so leicht verständlich wären.

Die Entwicklung der Pneumokokken in den Culturen geht am besten vor sich, wenn die Nährböden verhältnissmässig eiweissreich sind. Bunzl-Federn[2]) beobachtete so für gewöhnlich üppiges Wachsthum, in menschlicher Ascitesflüssigkeit, in Kaninchenblut, in Bouillon, welche Stücke gekochten Eiweisses enthielten. Wir bekamen immer ausserordentlich günstige Resultate, indem wir dem Nährmaterial zugleich mit der Impfung viel Blut beifügten, mit der Bouillon direct vermengten, auf die Oberfläche des schräg erstarrten Agars dick auftrugen. Selbstverständlich muss der Alkalescenzgrad der in Benutzung gezogenen Culturmedien immer richtig gestellt sein,

1) Untersuchungen über den Diplococcus pneum. Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankheiten. Bd. XI.

2) Ueber Immunisirung und Heilung bei der Pneumokokkeninfection. Archiv f. Hygiene. Bd. XX.

auf diese für die Entwicklung des Pneumococcus unerlässliche Bedingung hat bereits der Entdecker, A. Fränkel, hingewiesen. Aber auch dann, wenn kein Blut mit übertragen wird, gelingt es ein deutliches Wachsthum zu erzielen, wenn man dafür Sorge trägt, dass die Pneumokokken anaerob. sich entwickeln können. In hoher Stichcultur auf Traubenzuckeragar gedeihen sie sehr üppig längs des ganzen Impfstiches. Kruse und Pansini (l. c.) haben hierauf in ihrer Arbeit auch ihrerseits aufmerksam gemacht und gezeigt, dass unter diesen Bedingungen noch nach Wochen die Abimpfung erfolgreich vor sich gehen kann. Man darf wohl daraus den Schluss ziehen, dass an dem schnellen Absterben der Pneumokokken in unseren künstlichen äroben Culturen die schädigende Wirkung des Luftsauerstoffes mit betheiligt ist. Gleichfalls auf den günstigen Einfluss der Anärobiose sind die guten Erfolge von Bunzl-Federn mit seinen Züchtungen in Eiern zurückzuführen. In diesen Eiculturen erhalten sich die Pneumokokken durch mehrere Wochen lebensfähig und virulent.

Flüssige Nährmedien, die auch nur einen Tag den Diplococcus lanceolatus beherbergt hatten, sind für eine Neuimpfung mit demselben Mikroorganismus vollständig ungeeignet. Wir filtrirten 24stündige Bouillonculturen vermittels des Chamberland'schen Filter, beschickten sie mit frischen, virulenten Kokken unter Zusatz von viel Blut, es kam niemals zu irgend welcher Vermehrung. Kruse und Pansini haben ähnliche Erfahrungen gemacht, indem sie alte Culturen erhitzten und nachher zu einer frischen Aussaat benutzten.

Interessant war für uns eine Spielart des Fränkel'schen Diplococcus, die auf der Gelatine bei relativ niederer Temperatur, bei 16—18°, fortkam. Der Eine von uns[1]) hatte schon früher in Gemeinschaft mit Schrader diese Varietät in einem schweren Fall von eitriger Mittelohrentzündung mit nachfolgender tödtlicher Meningitis kennen gelernt. Sie fand sich damals in Reincultur sowohl im Exsudat der Paukenhöhle als auch in dem Belag der Hirnhäute. Bordoni-Uffreduzi und Gradenigo[2]) beobachteten dann weiter diese Eigenthümlichkeit bei einzelnen von ihren Pneumokokken, die ebenfalls von Otitis media herrührten. Kruse und Pansini widmen ein ganzes Kapitel ihrer Arbeit dem Wachsthum des Diplococcus pneumoniae bei niederer Temperatur in Gelatine. Es standen ihnen mehrere derartige Exemplare zu Verfügung, einzelne derselben ge-

1) Bacteriologisches über Otitis media. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Bd. XXVI.

2) Ueber die Aetiologie der Otitis media. Centralbl. f. Bacter. 1890. Bd. VII.

diehen gleich von vornherein auf der Gelatine, andere erlangten erst im Laufe der Zeit nach zahlreichen Umzüchtungen diese Fähigkeit. In fünf Fällen von croupöser Pneumonie, die während des Winters 1893—1894 auf der hiesigen medicinischen Klinik zur Beobachtung kamen, gewannen wir wiederum diese Abart des Diplococcus lanceolatus. Sie wuchs in der Gelatine längs des ganzen Impfstiches, in den tieferen Partien reichlicher wie in den oberflächlichen. Das eigentliche Oberflächenwachsthum war nichts desto weniger recht deutlich, überragte häufig um mehrere Millimeter die Einstichöffnung. Unsere Kokken waren ziemlich virulent, 0,3—0,5 ccm einer eintägigen Bouilloncultur genügten um ausgewachsene Kaninchen jeder Grösse zu tödten. Das Wachsthum bei niederer Temperatur trat sofort gleich bei der ersten Generation in die Erscheinung. Peptonisirung der Gelatine wurde niemals beobachtet. Die Lungenentzündungen, von denen diese Spielart abstammte, zeigten nun allerdings nicht den charakteristischen, typischen Verlauf, wie man ihn gerade bei dieser Krankheit zu sehen gewohnt ist. Das Sputum war flüssiger, nicht so viscös, von mehr gelblicher Farbe. Die Pneumonie endete in sämmtlichen Fällen nicht kritisch, sondern zog sich 2, 3 und 4 Wochen hindurch unter allmählichem Temperaturabfall in die Länge.

Trotz dieser Thatsachen sind wir, wie übrigens gleich von vornherein betont wurde, unbedingt der Ansicht von Kruse und Pansini, dass es keine unwandelbare Varietäten des Diplococcus lanceolatus giebt. Denn man hat nur zu häufig Gelegenheit, zahllose Uebergänge zwischen den einzelnen Spielarten zu beobachten. Foa[1]) unterschied noch vor Kurzem zwei Haupttypen des Pneumococcus. Die ersteren bezeichnet er als die toxische Varietät. Sie führt den Tod der Versuchsthiere in der Regel in 24 Stunden herbei, erzeugt eine locale Reaction, nur spärliche Septikämie. Die zweite, die septische Varietät ruft an der Injectionsstelle kein Entzündungsödem hervor, erzeugt jedoch eine hochgradige Septikämie, die in 3 Tagen das Thier tödtet. Wir können dieser Classification keineswegs beistimmen. Wir fanden bei unseren Infectionsversuchen mit Pneumokokken ein und derselben Provenienz das Blut der Kaninchen in der Agone oder sofort nach erfolgtem Tode bald vollgepfropft mit unzähligen Mikroorganismen, bald mussten wir mehrere Blutpräparate durchsuchen, bis wir ein oder zwei Kokkenpaare zu Gesicht bekamen. Wir haben uns die grösste Mühe gegeben, die Bedingungen für diese merkwürdige Er-

---

1) Ueber die Infection durch den Diplococcus lanceolatus. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XV.

scheinung herauszubringen; es ist uns nicht gelungen. Auch Emmerich[1]) wendet sich in einer zuletzt über diesen Gegenstand erschienenen Arbeit gegen die Behauptung von Foa, dass zwei Hauptvarietäten von Lanceolärdiplokokken aufzustellen wären.

Die Virulenz der Fränkel'schen Diplokokken ist je nach ihrer Herkunft einem ganz ausserordentlichem Wechsel unterworfen. In diesem Schwanken der Virulenz haben wir zweifelsohne die Hauptursache mit zu suchen, warum die Angaben der zahlreichen Autoren, die mit dem Diplococcus lanceolatus Thierversuche angestellt haben, so sehr von einander abweichen. Wir verfügten für unsere Experimente über eine sehr virulente Pneumokokkencultur. Dieselbe stammte aus dem Sputum einer sehr schweren croupösen Pneumonie, 0,15 bis 0,2 ccm einer eintägigen Bouillonblutcultur genügte, um in subcutaner Injection ein grosses, ausgewachsenes Kaninchen in 24 Stunden sicher zu tödten. Der 12. Theil einer mittelgrossen Oese von dem Herzblut eines so gefallenen Kaninchens in Bouillon geschüttelt und einem anderen Kaninchen unter die Haut einverleibt, führte dessen Tod gleichfalls in 1 Tage herbei. Es ist uns gelungen, diesen Grad der Virulenz während der ganzen Dauer unserer Arbeit auf derselben Höhe zu erhalten, indem wir alle 2—5 Tage einem frischen Kaninchen 5 ccm der 2—5 Tage alten Cultur des vorhergehenden Thieres injicirten. Eine Erhöhung der Virulenz durch raschere Aufeinanderfolge der Einspritzungen durch Steigerung der verwandten Bouillonmengen wurde nicht beobachtet. Auch die Zahl der Thierpassagen war hierauf ohne Einfluss. Unsere Cultur entsprach also allen Anforderungen, die man an sie stellen konnte, sie war stark virulent, sie blieb weiter fortwährend in ihrer Wirkung constant. Von den meisten Autoren, welche über dieses Thema gearbeitet haben, standen eigentlich nur Emmerich und Bunzl-Federn gleich hoch virulente Exemplare zur Disposition.

Wir besassen ausserdem eine ganze Menge Culturen anderer Provenienz, welche jedoch lange nicht die Bösartigkeit aufwiesen, wie die eben erwähnte. Eine von ihnen, die aus dem Sputum einer recidivirenden Pleuritis gezüchtet war, zeichnete sich dadurch aus, dass sie für weisse Mäuse pathogen war, Kaninchen dagegen beinah vollständig unberührt liess. Wir suchten dieselbe durch fortgesetzte Impfungen von Maus zu Maus für Kaninchen wirksam zu machen. Es ist uns dies nicht geglückt, selbst nach 12 Passagen blieben die Pneumokokken für das Kaninchen wirkungslos.

1) Ueber die Infection, Immunisirung und Heilung bei croupöser Pneumonie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVII.

Bildet der Diplococcus lanceolatus giftige Stoffwechselproducte? Es hat diese Frage nicht nur ein theoretisches, sondern auch ein grosses klinisches Interesse. Die Pneumonie endet in der Regel kritisch. Die Krise lässt mit einem Schlage die Krankheitserscheinungen vollständig verschwinden. An der anatomischen Grundlage der Erkrankung, an dem pneumonischen Infiltrat selbst hat sich vorläufig noch nichts geändert. Es ist daher in der That bestechend anzunehmen, dass in dem vorhergehenden Krankheitsbild die Giftwirkung der Pneumokokken die entscheidende Rolle gespielt haben, und dass diese Giftwirkung durch die Krise weggewischt, paralysirt wurde.

Wir filtrirten Blutbouillonculturen unseres hochvirulenten Pneumococcus vermittels des Chamberland'schen Apparates und injicirten von dem Filtrat einer weissen Maus 1 ccm, einem Kaninchen 5 ccm, einem Hunde 10 ccm subcutan. Die Thiere vertrugen den Eingriff ohne die geringste Reaction. Wir haben diesen Versuch noch öfters auch mit grösseren Mengen wiederholt, immer mit demselben negativen Resultat. Daraus lässt sich wohl ohne Zwang der Schluss ziehen, dass in den Culturen des Pneumococcus Gift in irgend erheblicher Menge nicht gebildet wird. Man könnte nun daran denken, dass der Diplococcus lanceolatus, welcher ja überhaupt in unseren künstlichen Nährmedien nicht sonderlich fortkommt, in denselben sich auch nicht zur Giftbildung anschickt, dass die letztere erst im lebenden Organismus vor sich gehe. Um diesem Einwand gerecht zu werden, tödteten wir einen grossen Hund durch intraperitoneale Impfung mit 10 ccm Pneumokokkenbouilloncultur. Es entsteht bei dieser Versuchsanordnung stets ein reichliches peritonitisches und pleuritisches Exsudat, das von Kapselkokken wimmelt, wir sammelten dasselbe, verdünnten es zur Hälfte mit Bouillon und filtrirten wiederum durch den Chamberland. Von dem Filtrat erhielten zwei weisse Mäuse an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm die Thierchen blieben munter. Ein Kaninchen, dem wir in 2 Tagen 20 ccm einspritzten, bot ebenfalls keine Krankheitserscheinungen dar, nur am 2. Tage zeigte es eine ganz geringe Temperaturerhöhung bis zu 39,9°. Isaeff[1]), der ähnliche Versuche angestellt, leider aber über dieselben nur ganz kurz berichtet, scheint ebenfalls keine positiven Resultate bekommen zu haben. Uebrigens besassen seine Culturen lange nicht die hohe Virulenz wie die unsrigen, trotzdem er dieselbe durch die wiederholte Passage durch das Peritoneum von Kaninchen erheblich erhöht hatte.

1) Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Annales de l'Institut Pasteur 1893.

Seit den Veröffentlichungen von G. und F. Klemperer[1]); von Emmerich und Fowitzky[2]) hat man sich mehrfach bemüht, Thiere gegen die künstliche Pneumokokkeninfection zu immunisiren. Es lag für uns nahe zu versuchen, ob wir dieses Ziel auch mit unserer Diplokokkencultur erreichen konnten. Zunächst nahmen wir unsere Zuflucht zu den Stoffwechselproducten. Wir verschafften uns dieselben, indem wir nach der Vorschrift, die Behring für die Gewinnung des Diphtheriegiftes angiebt, zu den gut entwickelten Bouillonculturen Carbolsäure im Verhältniss von 0,5 Proc. setzten. Auf diese Weise werden einzig und allein die lebenden Mikrobien unschädlich gemacht und man umgeht das doch immerhin lästige Arbeiten mit den Thonfiltern. Wir injicirten unseren Kaninchen in aufsteigender Dosis 2—60 ccm von der auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeit, so dass einzelne der Thiere insgesammt 118 ccm in Verlauf von ungefähr 3 Wochen subcutan enthielten. Kein einziges unter ihnen wurde immun, sie erlagen alle gleich der ersten Infection mit der einfachen, tödtlichen Minimaldosis der Bouillonculturen oder des Herzblutes.

Zu einer zweiten Reihe von Experimenten verwandten wir das vermittels Chamberland filtrirte pleuro-peritoneale Exsudat eines an acutester Pneumokokkensepsis nach intraperitonealer Infection erlegenen Hundes. 0,5 ccm hiervon, an 3 hintereinanderfolgenden Tagen weissen Mäusen einverleibt, genügte nicht, um die Thierchen gegen eine ganz minimale Menge der Kapselkokken zu schützen.

Ebenso wenig waren unsere Bemühungen von Erfolg gekrönt, Kaninchen durch subcutane oder intraperitoneale Einführung dieses filtrirten Exsudats refractär zu machen. Selbst Mengen von 40 ccm und darüber führten uns nicht zum Ziele.

Wir versprachen uns dann einen besseren Erfolg von der intravenösen Injection des Filtrats; aber auch sie liess uns im Stich, auch als wir in 4 Tagen 20 ccm einführten.

Unsere Bemühungen mit dem Stoffwechselproducten der Pneumokokken, sowohl mit denen in den Culturen als auch mit denen im thierischen Organismus gebildeten Schutzimpfung zu erzeugen, sind also sammt und sonders vergeblich gewesen. Wir konnten nicht ein Mal mit Sicherheit constatiren, dass der Verlauf der Infection durch unsere Vorbehandlung irgendwie beeinflusst, verzögert wurde. Diese Ergebnisse stehen mit denen anderer Autoren in starkem Wider-

1) Versuche über Immunisirung und Heilung bei der Pneumokokkeninfection. Berliner klin. Woch. 1891 vom 24. und 31. August 1891.

2) Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1891. Nr. 32.

spruch. G. und F. Klemperer bekamen Immunität durch subcutane oder intravenöse Injection von filtrirten, resp. unfiltrirten Bouillonculturen, die 1—2 Stunden bei 60° erhitzt worden waren. Sie vermochten ausserdem aus ihren Culturen durch Alkoholfällung eine immunisirende Substanz zu gewinnen. Bonome[1]) machte Kaninchen refractär mit Hülfe filtrirter Bouilloncultur, desgleichen Kruse und Pansini (l. c.); welch letztere mit täglicher, 4—6 mal wiederholter Einspritzung von 10 ccm positive Resultate zu verzeichnen hatten. Indessen notirten dieselben Autoren einmal auch nach 12facher Wiederholung einen Misserfolg. Für Isaeff bot die Immunisirung der Kaninchen gar keine Schwierigkeit. Er bediente sich hauptsächlich sterilisirter Bouillon oder Serumculturen, die er in steigender Dosis von 10—50 ccm in die Blutbahn einführte. Weiter genügte ihm die intraperitoneale oder intravenöse Einspritzung von 10 ccm des filtrirten pleuro-peritonealen Pneumokokkenexsudats, um seine Thiere in hohem Grade zu schützen. Mosny[2]) seinerseits tritt warm für 3stündiges Erhitzen der Culturen, filtrirt und unfiltrirt, ein. Bunzl-Federn (l. c.) hat dann mit sehr viel Sorgfalt die Schutzimpfung gegen die Fränkel'schen Diplokokken wieder aufgenommen. Mit 24stündiger Bouillon, die 2 Stunden auf 60° erwärmt waren, erzielte er keine Widerstandsfähigkeit bei intravenöser Injection von selbst 15 ccm; bei subcutaner Injection bestätigte er die Versuche der Gebrüder Klemperer in mehr als der Hälfte seiner Fälle. Bei Anwendung der Pneumokokkenalbumose, die er sich durch Filtriren, Einengen bei 60°, 3malige Alkoholfällung darstellte, erhielt er zwei günstige und zwei ungünstige Resultate. Foa (l. c.) bekam mit erhitzten Culturen nur inconstante Resultate. Die Immunität war immer von kurzer Dauer, so dass das Thier nicht über die zweite Probeinfection hinaus widerstand. Emmerich (l. c.) bestätigte diesen Befund des italienischen Autors; auch er hält auf Grund seiner mit Tsuboi gemeinschaftlich ausgeführten Untersuchungen die so erzielte Immunität für eine äusserst geringgradige, „da die betreffenden Versuchsthiere, denen wiederholt sehr grosse Mengen erhitzter Culturen injicirt wurden, schon bei der intravenösen Injection von 4 ccm voll virulenter Cultur zu Grunde gingen.“ Demgegenüber möchten wir bemerken, dass 4 ccm virulenter Pneumokokken eine sehr hohe Dosis für die Prüfung immunisirter Kaninchen darstellt. Wir möchten weiter betonen, dass die Experimente der Gebrüder Klemperer zu

1) Von ihm gemeinschaftlich mit Foa 1880 mitgetheilt. Sulle intossicazioni preventive. Archivio italiano di clinica medica 88.

2) Archives de medecine experimentale 1893. 1. Ser. T. V. No. 2.

einer Zeit angestellt wurden, als die für Immunitätsfragen bahnbrechende Arbeit von Ehrlich[1]) über das Ricin und Abrin noch nicht erschienen war, als man folglich noch nicht wusste, dass die Immunität einer schrittweisen, allmählichen Erhöhung fähig wäre. Emmerich selbst hält an seiner ursprünglichen Immunisirungsmethode fest; die Thiere erhalten erst mehrmals 0,5 ccm stark „1 : 10000 und 1 : 500 und 1 : 1“ verdünnter, darauf 1 später 5 ccm unverdünnter, virulenter Cultur. Sie überstehen dann 10 ccm vollvirulente Pneumokokkenbouillon. Als complett immunisirt bezeichnet Emmerich seine Kaninchen erst, „wenn sie bei mindestens 2 kg Körpergewicht die intraperitoneale Injection von 25—30 ccm ertragen und namentlich keine länger als 48 Stunden dauernde Temperatursteigerung nach dieser Injection zeigen.“

Foa ging bei der Schutzimpfung seiner Thiere folgendermaassen vor: Er fing das Blut von eben an Pneumokokken verendeten Kaninchen in Gläschen auf, die er verschloss und einen Monat oder länger im Dunkeln hielt. Er machte aus diesem Blute einen wässrigen Glycerinextract, und filtrirte denselben vermittels Chamberland. Hiervon injicirte er einem Kaninchen 5 Tage hintereinander 2 ccm täglich; dasselbe erwies sich 4 Tage später gegen eine Pneumokokkenprobeinfection geschützt, es überstand auch noch eine zweite Infection, unterlag aber häufig einer dritten. Foa suchte deshalb eine andere Methode ausfindig zu machen. Von dem Gedanken ausgehend, dass die immunisirenden Substanzen sich in den Zellleibern der Pneumokokken befinden könnten, filtrirte er 3 Tage alten Bouillonculturen durch den Chamberland, presste, um die Bacterien gut zu waschen, eine grosse Menge sterilisirter, physiologischer Kochsalzlösung durch den Apparat hindurch, kratzte die an der Kerze haften gebliebene, dünne Bacterienschicht mit einem Spatel ab und löste sie in einer 5 proc. wässrigen Glycerinlösung auf. Er setzte diesen Extract 3 Stunden lang einer Temperatur von 65° aus und machte mit ihm in progressiv von 4—12 ccm steigenden Dosen Kaninchen subcutane Einspritzungen. Nach 2 Tagen überstand das Thier eine erste Probeinfection, und so Woche für Woche eine weitere bis zur vierten. Bei unseren Versuchen mit den Stoffwechselproducten des Fränkel'schen Diplococcus hatten wir die Möglichkeit, dass die Immunität verleihende Substanz den Pneumokokkenleibern direct anhaften könne ebenfalls ins Auge gefasst. Wir haben deshalb unsere Culturen nach Zusatz von Carbolsäure im Verhältniss von 0,5 Proc. nicht filtrirt und unsere Thiere bekamen auf diese Weise bei den oben geschilderten Ein-

1) Deutsche med. Woch. 91. Nr. 32 u. 44.

spritzungen, die bis 118 ccm abgetödteter Bouillon betrugen, sicherlich ganz grosse Mengen von Bacterienzellen. Nichtsdestoweniger trat keine Immunität ein. Ausserdem machten wir noch folgende Versuchsreihe. Wir sammelten die Milzen unserer an Pneumokokkensepsis verendeten Kaninchen, zerkleinerten dieselben und stellten uns daraus einen wässrigen sterilen Glycerinextract dar, mit welchem wir zu immunisiren strebten. Ein Kaninchen, welches in 5 hintereinanderfolgenden Tagen 5 Dosen von 5 ccm bekommen hatte, überlebte 0,1 ccm unserer hochvirulenten Fleischbrühcultur, die sonst immer unfehlbar allerdings erst nach Tagen tödtet; es überstand weiter 0,15 ccm, ging aber dann in 48 Stunden an der Einverleibung von 0,2 ccm zu Grunde. Die beiden vorgegangenen Impfungen haben also gegen die dritte keineswegs geschützt. Es ist dies eine Thatsache, der wir bei der Pneumokokkenimmunisirung wiederholt begegnet sind. Auch Foa hat zu seiner Ueberraschung dieselbe Erfahrung machen müssen; er kommt zu dem Schluss, dass für die Pneumokokken jede weitere Infection eine Abschwächung der mühsam erworbenen Immunität zur Folge hat.

Isaeff immunisirte Kaninchen weiter durch intravenöse oder intraperitoneale Injectionen von virulentem Blut, das er sich vermittels Hitze oder Chloroforms sterilisirt hatte. 10 ccm in ein Mal verwandt reichten ihm hierzu. Auch diese Schutzimpfungsmethode versuchten wir. Wir benutzten das Blut eines an acutester Pneumokokkensepsis gefallenen Hundes. Sterilisation war durch Zusatz von Carbolsäure im Verhältniss von 0,5 Proc. erreicht worden. Eines unserer Kaninchen erwies sich wenigstens als relativ geschützt, nachdem es 10 ccm des Blutes erhalten hatte. Es überlebte die Probeimpfung mit 0,15 ccm unseres virulenten Diplococcus. Allerdings entstand an der Injectionsstelle eine handtellergrosse Gangrän der Bauchhaut, das Thier magerte stark ab, erholte sich aber schliesslich wieder vollständig. Wir injicirten nach eingetretener Heilung 0,2 ccm, das Kaninchen starb innerhalb 24 Stunden. Das Blut wimmelte von Pneumokokken. Es trat uns also auch hier wieder die merkwürdige Erscheinung entgegen, welches wir bereits vorhin betont hatten, dass das einmalige Ueberstehen der Pneumokokkeninfection selbst nach sehr kräftiger Reaction nicht schützt gegen die Einverleibung der nächst höheren Dosis.

Als das zur Schutzimpfung gegen Pneumokokken noch am Meisten geeignete Thier müssen wir nach unseren Erfahrungen und Versuchen mit F. Klemperer[1]) den Hund bezeichnen. Der Hund verfügt von

1) Ueber natürliche Immunität und ihre Verwerthung für die Immunisirungstherapie. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI.

Natur aus über einen gewissen Grad von Immunität. Allerdings ist derselbe bei Anwendung von hochvirulenten Culturen keineswegs so bedeutend wie die ersten Untersucher angenommen. Gegen subcutane Application der Kokken ist, wie Kruse und Pansini (l. c.), F. Klemperer angegeben, der Hund sogar ziemlich empfänglich, dagegen ist er viel wiederstandsfähiger gegen die intraperitoneale oder intravenöse Einführung. Man kann hier je nach der Grösse der betreffenden Thiere mit 2—5 ccm beginnen und vorsichtig mit den Dosen steigen, aber man darf nicht vergessen, dass man selbst bei dieser Methode sehr viel Verluste zu beklagen haben wird. Es gelingt weiter bei subcutaner Injection Impfschutz zu erzielen; freilich muss man dann die Anfangsdose recht klein wählen, am zweckmässigsten 0,1 ccm. Misserfolge sind auch hier keineswegs selten.

Zum Schluss möchten wir noch einer Reihe von Versuchen Erwähnung thun, die wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Schmoll aus Basel angestellt haben. Wenn dieselben auch nur negative Resultate gezeitigt, so sind sie trotzdem nicht ohne Bedeutung für die Klinik der Pneumonie.

Man weiss seit den Untersuchungen von Halla, Toumas, Hayem, v. Limbeck, Jaksch, Pee u. A., dass die Zahl der weissen Blutkörperchen bei den Pneumonikern erheblich vermehrt ist, das Doppelte manchmal sogar das Dreifache des normalen Bestandes betrage. Diese Vermehrung ist besonders ausgesprochen in denjenigen Fällen, welche in Genesung enden; sie fehlt dagegen bei den Lungenentzündungen, welche zum Tode führen.

Tchistovitch [1]) hat dann experimentell gezeigt, dass bei Anwendung von abgeschwächten Pneumokokkenculturen, die von Kaninchen ohne Schaden ertragen werden, die Leukocyten im Blute dieser Thiere erheblich an Menge zunehmen. Injicirte er dagegen vollvirulente Culturen, so trat nach wenigen Stunden bereits eine Verminderung der weissen Blutkörperchen ein, die bis zum Tode noch viel deutlicher wurde.

Angesichts dieser Thatsachen suchten wir nun zu entscheiden, ob es durch eine künstlich hervorgerufene Leukocytose gelingen würde, Kaninchen gegen die Pneumokokkensepsis zu schützen. Wir erzeugten bei unseren Thieren die gewünschte Vermehrung der Leukocytenmenge, indem wir nach der Vorschrift von Jacob [2]), die wir für sehr zweckmässig halten, uns Milzextract darstellen und dasselbe subcutan

---

1) Etude sur la pneumonie fibrineuse. Annales de l'Institut Pasteur 1891.

2) Ueber artificielle Hyperleukocytose. Archiv f. Physiologie, physiol. Abtheilung des Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1893.

sowohl wie intravenös einspritzten. Unser erster Versuch verlief positiv. Das vorbehandelte Kaninchen, bei welchem die Zählung 23560 Leukocyten ergeben hatte, blieb nach Einverleibung von 0,9 ccm Pneumokokkencultur am Leben, während das Controlthier nach 24 Stunden zu Grunde ging. Alle unsere Bemühungen jedoch, noch ein Mal ein gleich günstiges Ergebniss zu erzielen, sind gescheitert. Obwohl wir die Hyperleukocytose bis über 50000 hinauftrieben, konnten wir keinen Schutz erzwingen. Die angewandte Pneumokokkencultur war absichtlich nicht sonderlich virulent gewählt worden. Es war die oben beschriebene Varietät, die auch auf Gelatine fortkömmt.[1])

1) Als diese Arbeit schon längst abgeschlossen und druckfertig war, erschien in Nr. 15 der Deutschen med. Wochenschrift 1895 eine vorläufige Mittheilung von A. Löwy und P. F. Richter, worin die beiden Autoren angeben, dass nach Herbeiführung einer Leukocytose durch intravenöse Injection von Spermin Thiere das Drei- und Vierfache der tödtlichen Dosis Pneumokokken ertragen haben.

VIII.

Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch.

Von

Dr. F. Miescher,
weil. Professor der Physiologie in Basel.

Nach den hinterlassenen Aufzeichnungen und Versuchsprotokollen des Autors bearbeitet und herausgegeben

von

O. Schmiedeberg.

Vorbemerkungen.

Die wissenschaftliche Thätigkeit Miescher's beginnt im Jahre 1868 im Laboratorium von Hoppe-Seyler in Tübingen mit der Untersuchung der Eiterzellen und führte zur Auffindung des eiweisshaltigen Nucleïns oder Nucleoalbumins, wie man später diesen Körper genannt hat. Nachdem er sich im Jahre 1871 in seiner Vaterstadt Basel habilitirt und im darauffolgenden Jahre dort die Professur der Physiologie übernommen hatte, machte er es sich zur Hauptlebensaufgabe, in eingehendster und umfassendster Weise die physiologisch-chemischen Vorgänge zu erforschen, welche der aus dem Meere eingewanderte Lachs während seines Aufenthalts im Rhein bei der Bildung von Eiern und Sperma durchzumachen hat.

Schon im Jahre 1874 konnte Miescher die Entdeckung einer eigenartigen Base, des Protamins, und eines eiweissfreien Nucleïns mittheilen, welches letztere den Charakter einer „mehrbasischen Säure“ hat und mit dem Protamin in salzartiger Verbindung — „nucleïnsaures Protamin“ — in den Spermatozoen enthalten ist. Im Jahre 1880 folgten die Beobachtungen und Untersuchungen über das Leben des Rheinlachses im Süsswasser [1]), in denen jene grossartige Stoffwandlung und Stoffwanderung nachgewiesen wird, durch welche auf Kosten der im Meere zur höchsten Entfaltung gelangten Musculatur bei dem im Süsswasser manche Monate hindurch keine Nahrung zu sich neh-

1) Statistische und biologische Beiträge zur Kenntniss vom Leben des Rheinlachses im Süsswasser. Abdruck aus dem wissenschaftlichen Anhang zum Katalog der schweizerischen Betheiligung an der internationalen Fischereiausstellung in Berlin 1880.

menden Fisch die massigen Geschlechtsproducte, Eier und Samenfäden, gebildet werden. In diesem merkwürdigen Vorgange, bei welchem der Lachs die in seinem Sperma und seinen Eiern sich anhäufenden Stoffe aus der eigenen Körpersubstanz bereitet, sah Miescher ein von der Natur angestelltes Experiment grossen Stiles und versprach sich von dessen eingehendem Studium Aufschlüsse über die wichtigsten Probleme der Biochemie. Zugleich erkannte er die hervorragende Bedeutung, welche den Eiern und vor Allem dem thierischen Sperma als histologischem Material zukommt. Die weiteren Untersuchungen erstreckten sich auf den morphologischen Bau und die qualitative und quantitative chemische Zusammensetzung sowohl der fertigen als auch der im Entstehen begriffenen Eier und Samenzellen einerseits und der übrigen Körperorgane und Körperflüssigkeiten andererseits. Sie sollten eine vollständige Naturgeschichte der dem Fortpflanzungsgeschäft vorausgehenden chemischen Vorgänge liefern. Zur vollen Ausführung dieses so umfassend angelegten Arbeitsplanes ist es nicht gekommen. Nur einzelne Theile desselben waren dem Abschluss nahe, als ein heimtückisches Leiden den Autor im Frühjahre 1894 auf das Krankenlager warf, von dem er sich nicht mehr erheben sollte.

Von dem reichhaltigen hinterlassenen schriftlichen Material erwiesen sich nur die Aufzeichnungen über die chemischen Bestandtheile und die quantitative Zusammensetzung der Lachsmilch als vollkommen zugänglich für die Bearbeitung von fremder Hand. Hier boten die quantitativen Analysen fast Schritt für Schritt den Faden, der allein durch die für ein fremdes Auge labyrinthisch verschlungen erscheinenden Pfade der complicirten Untersuchung sicher zu leiten vermochte. Trotz dieses günstigen Umstandes war meine Aufgabe keineswegs eine einfache und leichte. Die von Miescher's Privatassistenten Dr. B. Gmelin auf das sorgfältigste ausgeführten Elementaranalysen sind zum Theil erst nach der Erkrankung des Autors zu dem vorliegenden Abschluss gekommen. Deshalb findet sich nirgends auch nur der Versuch, für das Protamin und die Nucleïnsäure endgültige Formeln zu berechnen, welche für die Verwerthung des übrigen Analysenmaterials sich als unentbehrlich erwiesen. Infolgedessen musste ich ein noch völlig unbekanntes Gebiet betreten, von dem der Autor selbst sich nur vorläufige Vorstellungen machte, die, wie er ausdrücklich in brieflichen Mittheilungen hervorhebt, durch die Resultate der Analysen wesentlich geändert werden könnten. Auch waren die Notizen und ausführlicheren Aufzeichnungen nur schwer zu handhaben. Sie finden sich zerstreut in tagebuchartig geführten Heften und auf losen Blättern. Es hat deshalb viel Geduld bedurft, bis alles aufgefunden

und das Zusammengehörige geordnet war. Diese Arbeit erforderte insbesondere die grösste Vorsicht, weil sonst die Gefahr nahe lag, durch Verwechselungen und falsche Auffassung Irrthümer zu begehen, die später vielleicht auf Rechnung des Autors gekommen wären. Die gerundeten, unter einander völlig in Einklang stehenden Resultate sind die beste Bürgschaft dafür, dass nicht Abwege zu denselben geführt haben.

Die von mir gewählte einseitig sachliche Darstellung ist sicher eine schwerfälligere, weniger gerundete und trocknere, als sie der Autor selbst gegeben hätte. Aber ich musste mich thunlichst darauf beschränken, einfach die Thatsachen so getreu wie möglich wiederzugeben, sie gleichsam actenmässig zu begründen und dann für sich selber sprechen zu lassen. Dem sachverständigen Leser werden die mit dem Rechenstift erlangten Resultate lieber sein, als die ausgiebigsten Ergüsse der Feder. Auf die Literatur bin ich nicht näher eingegangen, weil auch dabei in das Sachliche ein subjectives Moment hineingebracht worden wäre.

Der Autor selbst hat die auf den nachstehenden Blättern mitgetheilten Ergebnisse seiner mühevollen und rastlosen Arbeit nicht mehr in ihrem vollen Umfange kennen gelernt. Neben der Mühe hat er aber auch die Gefahren zu tragen gehabt, die seine Gesundheit bedrohten, wenn er sich beim emsigen Sammeln immer neuen Untersuchungs- und Beobachtungsmaterials alljährlich während der ungünstigsten Witterungsperiode der Herbstmonate Tag für Tag den Einflüssen unwirthlicher Räume aussetzen musste. Eine schöne Frucht war endlich reif an dem Baume, den er viele Jahre lang geduldig und unverdrossen gehegt und gepflegt hat. Ihm war es nicht vergönnt, sich an ihr zu erfreuen. Der biologischen Wissenschaft war sein Leben gewidmet, ihr werden die Früchte seiner Thätigkeit vollauf zu gute kommen.

Einleitung.

(Wörtlich nach einem Manuscripte des Autors.)

„Unter den niederen Wirbelthieren, deren Geschlechtsproducte der physiologisch-chemischen Untersuchung zugänglich sind, verdient der Rheinlachs als eines der günstigsten Objecte besonders hervorgehoben zu werden.

Die auf wenige Wochen (in Basel vom 20. November bis Mitte December) zusammengedrängte Laichzeit, während welcher die von langer Hand her vorbereiteten Geschlechtsdrüsen plötzlich fast vollständig entleert werden, ermöglicht die Gewinnung reichlicher Mengen

eines sehr reinen Materials an Eiern und Samenflüssigkeit von völlig gleichartiger Reife.

Auch das Studium der Vorgänge beim Heranreifen der Eier und Samenzellen wird erleichtert durch den Umstand, dass die männlichen und weiblichen Lachse mit äusserst reducirten, unentwickelten Geschlechtsorganen in das Stromgebiet des Rheines eintreten, dass somit der ganze Cyclus des schrittweisen Wachsthums der Genitaldrüsen bis zur Erfüllung ihrer natürlichen Function gewissermaassen unter Controle des am Rhein stationirten Beobachters vor sich geht, mit seinen tiefgreifenden histologischen Metarmorphosen, mit den mächtigen Stoffwanderungen, durch welche beim hungernden Thier auf Kosten des Seitenrumpfmuskels das Material zum Aufbau der Ovarien und Samendrüsen geliefert wird.[1])

Schon im Jahre 1871 hatte die sogenannte Lachsmilch, das als schneeweisse, rahmige Flüssigkeit aus dem Vas deferens lebender oder frisch getödteter Lachsmännchen ausdrückbare reine Sperma, mein Interesse erregt; denn es erwies sich als bestehend aus reinen Samenfäden, ohne jede Beimengung unreifer oder sonst heterogener Elemente, suspendirt in einer an organischen, gelösten Bestandtheilen äusserst armen, salzhaltigen Flüssigkeit. Hier war also ein Object vorzüglichster Art für histochemische Studien gegeben, ein Material, welches die Bemühungen zur Ueberwindung der ihm eigenthümlichen Schwierigkeiten durch werthvolle neue Thatsachen und durch tiefere Einblicke in den chemischen Bau der Zelle und des Kerns zu belohnen versprach.

Die Ergebnisse, die ich vom November 1871 bis zum Frühjahr 1874 gewonnen hatte, legte ich, da es sich herausstellte, dass Berufspflichten und andere Hindernisse mich zur zeitweiligen Unterbrechung der Arbeit zwangen, in einer Abhandlung nieder, welche in den Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft zu Basel abgedruckt ist.[2])

Ich habe diese Abhandlung von jeher nur als einen vorläufigen Bericht über eine noch unfertige Untersuchung betrachtet und derselben aus diesem Grunde keine weitere Verbreitung gegeben. Seither habe ich, wenn auch mit grossen Unterbrechungen durch andere Aufgaben, immer wieder dem Sperma des Rheinlachses meine Auf-

---

1) Vgl. W. His, Untersuchungen über das Ei und die Eientwicklung bei Knochenfischen. Leipzig 1873.

2) F. Miescher, Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere. Ein Beitrag zur Histochemie. Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Basel. Bd. VI. S. 138—208. 1874.

merksamkeit zugewandt. Neben anderen Umständen, worunter die äusserst beschränkten äusseren Hülfsmittel nicht die geringsten waren, ist es vor Allem die hohe Vortrefflichkeit des Materials gewesen, welche von einem vorzeitigen Abschluss der Untersuchung zurückhielt. Ein Object von solcher Reinheit musste dazu auffordern, sich die Aufgabe anders zu stellen, als es bisher bei den meisten histochemischen Untersuchungen geschehen war. Hier durfte man sich nicht begnügen, aus einem nicht weiter definirbaren Magma oder Coagulum eine mehr oder weniger nennenswerthe Menge interessanter krystallisirter oder amorpher Präparate von mehr oder minder constanten und charakteristischen Eigenschaften herauszufischen. Hier, wenn irgendwo, musste das Ziel angestrebt werden, die Beziehungen zwischen dem chemischen und morphologischen Bau möglichst vollständig klar zu legen, und die Samenzellen, wie ein Mineral, ohne Rest in seine näheren Bestandtheile zu zerlegen.

In wie weit es mir gelungen ist, diesem Ziele wenigstens näher zu kommen, möge der sachkundige Leser selbst beurtheilen. Nur schrittweise wurden die technischen Schwierigkeiten überwunden. Unter den verschiedenen Apparaten und Methoden, welche im Laufe dieser Untersuchungen und für dieselben geschaffen werden mussten, sei hier nur beispielsweise, als eines hervorragenden histochemischen Hülfsmittels, einer handlichen Form von Centrifuge gedacht, die 1886 durch den Mechaniker Peschell in Basel nach meinen Angaben construirt, und später von F. Runne noch erheblich verbessert, seither eine weite Verbreitung in den Laboratorien für Physiologie und verwandte Disciplinen gewonnen hat. Die von Runne gelieferte Centrifuge fasst jetzt 2000 ccm und macht mit einem Wassermotor von $^1/_3$—$^1/_2$ P. S. 2500 Touren per Minute, bei sehr ruhigem, geräuschlosen Gang.

Die in den nachstehenden Blättern gegebene Darstellung soll die gesammten Ergebnisse meiner Untersuchungen über Lachssperma, soweit ich sie heute noch aufrecht erhalte, umfassen. Alle Angaben, welche nicht ausdrücklich mit 1874 bezeichnet sind, habe ich in den letzten Jahren mit den neuesten Hülfsmitteln und Methoden entweder neu construirt oder bestätigt.[1])

Es ist mir schliesslich eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle mit aufrichtigem Dank der überaus werthvollen Unterstützung zu

1) Die hier vom Autor ausgesprochene Absicht, die Resultate der 1874 a. a. O. veröffentlichten Untersuchungen über das Sperma, berichtigend oder bestätigend, mit den neueren Ergebnissen zu einem einheitlichen Ganzen zu verweben, kann selbstverständlich nicht von fremder Hand zur Ausführung kommen.

gedenken, welche Herr F. Glaser-Johannes, Inhaber der bekannten Fischhandlung W. Glaser Sohn und Besitzer mehrerer Lachsfischereien, durch Ueberlassung von Material und Förderung in jeder Weise mit Rath und That mir bei vorliegender Arbeit wie auch bei anderen Untersuchungen zur Biologie des Rheinlachses von 1871 bis heute ununterbrochen hat zu Theil werden lassen. Der nie ermüdenden Gefälligkeit von Herrn Glaser ist es zuzuschreiben, dass die Vortheile, welche Basel als Hauptstapelplatz der Lachsfischerei am Oberrhein für solche Arbeiten bietet, mir in vollem Maasse zu Theil wurden. Man darf daher wohl sagen, dass Herr Glaser sich nicht nur Anspruch auf meine persönliche Dankbarkeit, sondern auch bleibende Verdienste um die Wissenschaft erworben hat."

I. Ueber die elementare Zusammensetzung des Protamins.

Bei der Bearbeitung der in den folgenden Abschnitten mitgetheilten Untersuchungen über die Zusammensetzung der Nucleïnsäure und der ganzen Spermatozoiden ergab sich zunächst die Nothwendigkeit, zu einer sicheren elementaren Formel des Protamins zu gelangen.

In der Mittheilung aus dem Jahre 1874 theilte Miescher[1]) eine Formel des Protamins mit, die er auf Grund von Analysen des Platindoppelsalzes aus den nach Abzug des Platinchlorids sich ergebenden C-, H- und N-Zahlen abgeleitet hatte. Berechnet man aus den damals veröffentlichten Daten direct die Zusammensetzung des Platindoppelsalzes, so kommt man zu der folgenden Formel:



$$C_{16}H_{30}N_9O_3,\ 2HCl,\ PtCl_4 + \tfrac{1}{2}H_2O.$$

	berechnet	gefunden im Mittel
C	23,55	23,37
H	4,05	4,28
N	15,46	15,37
Pt	23,92	23,94
Cl	26,13	25,05

Piccard[2]) gelangte in demselben Jahre für das Platindoppelsalz zu der Formel $(C_8H_{16}N4\tfrac{1}{2}O_2,\ HCl)_2PtCl_4$, welche zum Vergleich mit der vorstehenden auch geschrieben werden kann:



$$C_{16}H_{30}N_9O_3,\ 2HCl,\ PtCl_4 + H_2O.$$

Es unterscheiden sich also beide Formeln nur durch eine Differenz von $\tfrac{1}{2}H_2O$.

Aus der letzten Zeit stammen einige Analysen zweier Präparate von Protaminplatinchlorid, welche ein feines, hartes nicht zusammen-

1) A. a. O. und Ber. der deutschen chem. Gesellsch. Bd. VII. S. 376. 1874.

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. VII. S. 1714. 1874.

klebendes, gleichmässig hellgelbes Pulver bildeten und im Vacuumapparat über Phosphorsäureanhydrid bei 50—60° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet waren.

Präparat I. 1. 0,3188 Substanz geben 0,2732 CO_2, entsprechend 0,0745 C = 23,37 Proc. und 0,1212 H_2O, entsprechend 0,0134 H = 4,20 Proc.

2. 0,3315 Substanz geben 0,2846 CO_2, entsprechend 0,0776 C = 23,40 Proc. und 0,1318 H_2O, entsprechend 0,0146 H = 4,40 Proc.

3. 0,3892 Substanz geben nach Will und Varrentrapp 0,0716 NH_3, entsprechend 0,0589 N = 15,13 Proc.

4. 0,2705 Substanz geben, volumetrisch bestimmt, 15,25 Proc. N.

5. 0,2122 Substanz geben, volumetrisch bestimmt, 15,09 Proc. N.

Präparat II. 6. 0,3886 Substanz geben 0,3341 CO_2, entsprechend 0,0911 C = 23,44 Proc. und 0,1474 H_2O, entsprechend 0,0163 H = 4,19 Proc.

7. 0,2630 Substanz geben nach Will und Varrentrapp 0,0479 NH_3, entsprechend 0,0394 N = 14,98 Proc.

Präparat III. 8. 0,7706 Substanz geben 0,1855 Platin = 24,07 Proc.

Weiter wurden in verschiedenen Präparaten 24,05, 24,01, 24,05, 24,04, 24,11 und 24,16 Platin gefunden.

Präparat IV. 9. 0,0997 Substanz geben 0,1077 AgCl, entsprechend 0,0266 Cl = 26,68 Proc.

Diese Werthe führen wieder zu der ersten Formel von Miescher:



$C_{16}H_{30}N_9O_3, 2HCl, PtCl_4 + \frac{1}{2}H_2O.$

	berechnet	gefunden im Mittel
C	23,55	23,40
H	4,05	4,26
N	15,46	15,11
Pt	23,92	24,07
Cl	26,13	26,68

Damit schien die Zusammensetzung des Protamins festgestellt zu sein. Allein schon von vornherein musste das Bedenken auftauchen, ob nicht noch mehr als ½ Molec. H_2O in der Verbindung enthalten sei, trotz des scharfen Trocknens, weil solche Platindoppelsalze oft so schwer ihr Krystallwasser abgeben, dass die Temperaturen, bei denen dieses geschieht und bei denen sich die Verbindungen zu zersetzen beginnen, oft so nahe bei einander liegen, dass jene nicht wasserfrei zu erhalten sind. Ausserdem stellte sich bei den Berechnungen der Analysen über die Zusammensetzung der Spermatozoenköpfe die unabweisbare Forderung heraus, dem Protamin die Formel $C_{16}H_{28}N_9O_2$ zu ertheilen. Es konnten die Präparate von Miescher 1½, die von Piccard $2H_2O$ enthalten. Es musste daher der Versuch

gemacht werden, durch weiteres scharfes Trocknen dieses Krystallwasser zu entfernen. Für diesen Zweck standen mir zwei von Miescher dargestellte Präparate von Protaminplatinchlorid zur Verfügung, von denen das eine als zweiter Qualität, das andere mit „trocken, fertig zur Analyse" bezeichnet war. Ersteres diente zu Vorversuchen, welche ergaben, dass die Verbindung im luftleeren Raume neben Schwefelsäure, welche aber die gewöhnliche Temperatur von 18 bis 20° C. behielt, auf 130° C. erhitzt werden konnte, ohne dass eine Spur von Zersetzung eintrat. Miescher sowohl wie Piccard geben an, dass das Protaminplatinchlorid bei 120° unter beginnender Zersetzung schmilzt. Wahrscheinlich handelte es sich um relativ feuchte Präparate und weniger um ein Schmelzen als um ein Zusammensintern und Zusammenbacken. Die beiden erwähnten Präparate behielten auch beim Erhitzen auf 130° im Vacuum ihre pulverförmige Beschaffenheit bei. Nach 1½—2 Tagen trat allmählich vollständige Gewichtsconstanz ein.

Die von meinem Assistenten Herrn Dr. M. Cloetta ausgeführten Platin- und Chlorbestimmungen ergaben für das als „fertig zur Analyse" bezeichnete Präparat folgende Zahlen:

1. 0,2855 Substanz hinterlassen beim Glühen 0,0704 Pt = 24,65 Proc.
2. 0,2316 Substanz hinterlassen 0,0573 Pt = 24,74 Proc.
3. 0,2463 Substanz geben nach vorsichtigem Verbrennen mit Soda in Form von AgCl 0,0649 Cl = 26,35 Proc.

Von dem anderen Präparat geben:

4. 0,2808 Substanz 0,0684 Pt = 24,36 Proc.
5. 0,2921 Substanz 0,0788 Cl = 26,97 Proc.

Es wurden also gefunden:

				Mittel
Pt	24,65	24,74	24,36	24,58
Cl	26,35	—	26,97	26,66

Die Formel $C_{16}H_{28}N_9O_2$, 2HCl, $PtCl_4$ verlangt:

Pt	24,74
Cl	27,03.

Es kann nach diesen Ergebnissen keinem Zweifel unterliegen, dass die elementare Zusammensetzung des Protamins durch die Formel:



$$C_{16}H_{28}N_9O_2$$

ausgedrückt werden muss.

Verschiedene, in den Protokollen über die Untersuchungen der Zusammensetzung des Spermas und der Spermatozoenköpfe enthaltene, mit einander schwer in Einklang zu bringende Bemerkungen über das Eintreten und Ausbleiben der Biuretreaction veranlassten mich, das Protamin in dieser Richtung zu untersuchen. Das Ergeb-

niss war, dass alle Präparate, auch die aus dem Platinsalz freigemachte Base, diese Reaction in schönster Weise gaben, und zwar die fast rosenrothe Färbung, wie sie den Peptonen, namentlich dem Leimpepton, eigenthümlich ist. Dass es sich um eine Beimengung der letztgenannten oder anderer, leicht löslicher eiweissartiger Substanzen handelte, erschien von vornherein bei der Art der Darstellung des Protamins ausgeschlossen. Namentlich die isolirten Spermatozoenköpfe wurden, wie weiter unten angegeben ist, vom Autor vorher etwa 10 mal mit Wasser sorgfältig ausgewaschen, bis dieses nichts mehr aufnahm, und dann erst zur Gewinnung des Protamins mit Salzsäure von 0,5 Proc. extrahirt. Um aber diese wichtige Frage über die Biuretreaction des Protamins sicher zu entscheiden, habe ich aus dem Sperma das Sulfat der Base dargestellt und genauer auf diese Reaction geprüft. Das trockene, pulverförmige Sperma wurde erst mit Wasser ausgewaschen und dann mit Schwefelsäure von 0,5—0,7 Proc. ausgezogen. Die filtrirte, völlig klare schwefelsäurehaltige Lösung wurde mit einem Ueberschuss von reinem Barythydrat versetzt, um die Schwefelsäure zu entfernen, dann filtrirt und aus dem wasserhellen Filtrat der Baryt durch Kohlensäure entfernt. Das mit Schwefelsäure in der Wärme genau neutralisirte Filtrat vom Baryumcarbonat wird auf dem Wasserbade eingedampft, der rückständige Syrup in möglichst wenig Wasser gelöst, zur Entfernung von Spuren von Baryumsulfat durch ein dichtes Filter filtrirt, die Flüssigkeit erst mit viel concentrirter Essigsäure und dann mit Alkohol versetzt, wobei das Protaminsulfat in Form einer gummiartigen, unter Alkohol erhärtenden Masse gefällt wird. Peptone und ähnliche, in Wasser leicht lösliche Eiweisskörper werden bekanntlich bei Gegenwart von viel Essigsäure aus ihren wässrigen Lösungen durch Alkohol nicht gefällt. Das wieder in Wasser gelöste und nach neuem Zusatz von Eisessig wiederholt in derselben Weise behandelte Protaminsulfat behielt die schöne Biuretreaction in unverändertem Maasse bei. Das Sulfat ist in Wasser nicht ganz leicht löslich. Uebergiesst man es mit dem 3—4 fachen Volum des letzteren, so bildet es am Boden des Glases eine helle syrupartige Masse, die sich durch längere Zeit fortgesetztes Umrühren gut auswaschen lässt. Man kann dieses Auswaschen, nach dem Abgiessen der Flüssigkeit, mit neuen Mengen von Wasser mehrmals wiederholen, ohne dass die Biuretreaction im mindesten abgeschwächt wird, so dass diese also der Base selbst und nicht Verunreinigungen derselben zukommt. Damit ist dieser eigenartige Körper als ein ganz directer Abkömmling der Eiweissstoffe charakterisirt und unterscheidet sich von den Peptonen

im Wesentlichen nur durch seine stark basischen Eigenschaften. Auf die grosse Bedeutung dieser Thatsachen braucht nicht besonders hingewiesen zu werden. Hinsichtlich der übrigen Eigenschaften der Base sei auf die oben angeführten Abhandlungen verwiesen.

Ueber die Zersetzungsproducte des Protamins liegen Untersuchungen vor, die Miescher's Privatassistent, Dr. B. Gmelin, selbständig ausgeführt hat, die aber nicht zum Abschluss gekommen sind. Er erhitzte das aus dem Platinsalz durch Schwefelwasserstoff frei gemachte salzsaure Protamin in Lösungen, welche 14—15 Proc. HCl enthielten, im zugeschmolzenen Rohr erst 18 Stunden lang auf 125 bis 160° und zuletzt 6 Stunden auf 170° und fand, dass in den so erhaltenen Flüssigkeiten etwa 80 Proc. des Gesammtstickstoffs durch Phosphorwolframsäure gefällt wurden; rund 9 Proc. waren darin als Ammoniak und der Rest anscheinend in Form von Amidosäuren enthalten. Weiteres, 6 Stunden andauerndes Erhitzen der Lösungen mit 28 Proc. HCl auf 180° steigerte den durch Phosphorwolframsäure fällbaren N auf 89 Proc.

Von den bei der Zersetzung gebildeten Basen stellte Gmelin krystallisirende Platindoppelsalze und eine Silberverbindung dar. Die Analysen der verschiedenen Präparate der ersteren gaben 10,14 bis 15,54 Proc., in der Mehrzahl der Fälle 12,5 Proc. C, 2,5—3,5 Proc. H, 8,5—9,6 Proc. N, 30,7—33,8 Proc. Platin, so dass es sich also um Gemenge verschiedener Basen handelte. Aus dem Mittel der am Besten unter einander übereinstimmdenen Analysen lässt sich die Formel: $C_6H_{14}N_4O_2$, 2HCl, $PtCl_4$ ableiten.

	berechnet	gef. im Mittel	
C	12,32	12,50	
H	2,73	2,85	
N	9,58	9,56	(nach Ausschluss der
Pt	33,39	33,84	Analyse 8,66 Proc. N)
Cl	36,47	35,71	

Sicherlich sind auch diese Präparate noch nicht ganz einheitlich. Man kann jedenfalls annehmen, dass diese Base, besonders wenn man ihr die Formel $C_3H_7N_2O$ geben muss, ein sehr niederes Moleculargewicht hat, dass also aus dem Protamin bei der Zersetzung durch Erhitzen mit Salzsäure mehrere Molecüle solcher Basen entstehen müssen. Sollte indess die unhalbirte Formel $C_6H_{14}N_4O_2$ die zutreffende sein, so würde sie mit der des Arginins übereinstimmen, welches neuerdings von Hedin [1]) als Spaltungsproduct der Eiweisskörper nachgewiesen ist.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XX. S. 186. 1895 und Bd. XXI. S. 155. 1896.

II. „Die Nucleïnsäure aus Lachssperma, ihre Reindarstellung und Zusammensetzung.“

(Die nächsten Seiten bis zum Ende der Beschreibung des Trocknens der Nucleïnsäure sind vom Autor im Sommer 1895 niedergeschrieben.)

„Im Jahre 1874 veröffentlichte ich in den Verhandlungen der Basler naturforschenden Gesellschaft Untersuchungen über Bau und chemische Zusammensetzung der Spermatozoen des Rheinlachses und des Störs. In dieser Arbeit findet sich zum ersten Male ein phosphorreicher Nucleïnkörper beschrieben, welcher nach Reactionen, Eigenschaften und Zusammensetzung sich auf das schärfste von den Eiweissstoffen abgrenzt. Da ich selbst schon damals die stark sauern Eigenschaften des aus Lachssperma enthaltenen Körpers hervorhob, so habe ich gegen die von Altmann vorgeschlagene Bezeichnung „Nucleïnsäure“ nichts einzuwenden.

Obwohl ich sehr bald nach Publication meiner Arbeit auf manche Mängel und Lücken derselben, auch hinsichtlich des Nucleïnkörpers, aufmerksam wurde, so war es mir doch damals unmöglich, diese einen so delicaten Gegenstand betreffenden chemischen Untersuchungen fortzusetzen. Etwa seit 1887 aber habe ich den Gegenstand nicht wieder aus dem Auge verloren. Zunächst stellte ich mir die Aufgabe, den mir als sehr zersetzlich bekannten Körper im Zustande möglichster Reinheit und Integrität darzustellen und seine Zusammensetzung zu ermitteln. Man kann sich zwar auf den Standpunkt stellen, die Kenntniss der Eigenschaften und Zusammensetzung solcher hoch complicirter gewebsbildender Substanzen habe nur untergeordneten Werth; das Interesse beginne erst mit den durch Zerkochen mit Säuren entstehenden krystallinischen Zersetzungsproducten; die Aufgabe wird dadurch sehr vereinfacht. Indem ich diese Frage auf sich beruhen lasse, gehe ich zunächst zur Beschreibung der Darstellung über.

Die Reindarstellung der Nucleïnsäure. Schon 1874 hatte ich hervorgehoben, wie leicht im Laufe der Darstellung durch Abspaltung phosphorreicher Producte der Phosphorgehalt der erhaltenen Präparate sich vermindert. Diese Schwierigkeit konnte damals dem Anscheine nach überwunden werden. Nachdem aber durch Kossel die Xanthinkörper, wie ich übrigens schon auf Grund der Piccard-schen Mittheilung [1]) vermuthet hatte, als Zersetzungsproducte der Nucleïnsäure nachgewiesen waren, zeigte es sich, dass die Gefahr von dieser Seite noch weit grösser sei. Während es bei einiger Erfahrung bald gelang, die Abspaltung von Phosphor auf Spuren zu reduciren, liessen sich auch bei anscheinend recht gelungenen Präparaten

1) Ber. der deutschen chem. Gesellsch. Bd. VII. S. 1714. 1874.

in den Filtraten durch Ammoniak und Silbernitrat merkliche Mengen des charakteristischen gelatinösen Niederschlags der Silberverbindung erhalten. Namentlich ist die behufs Entfernung der an die Nucleïnsäure salzartig gebundenen Base Protamin angewandte verdünnte Salzsäure gefährlich, während bei der später zu schildernden vorsichtigen und kühlen Behandlung die alkalischen Laugen gerade in dieser Hinsicht wenig schaden. Eine Entziehung von Xanthinkörpern wird aber den Stickstoffgehalt zu niedrig, den Phosphorgehalt zu hoch erscheinen lassen. Die Reaction mit Ammon und Silbernitrat habe ich bei den angewandten geringen Säuregraden stets empfindlich und quantitativ brauchbar gefunden.

Nur nach einer grossen Zahl von Versuchen, unter steter Controlle der Filtrate ist es mir schliesslich gelungen, die Abspaltung der Xanthinkörper einigermaassen zu vermeiden und Präparate zu erhalten, deren Analyse die wahre Zusammensetzung der Nucleïnsäure jedenfalls mit sehr grosser Annäherung angiebt. Dabei spielt, wie bei der Darstellung des Hämoglobins, die Kälte eine hervorragende Rolle. Das Zimmer muss so kühl sein, dass die Flüssigkeiten während des Filtrirens und Centrifugirens die Temperatur von 2—3° C. nicht übersteigen können; strengste Kühlung auf 0° während jeder längeren Berührung mit sauren oder alkalischen Flüssigkeiten, soweit es irgend möglich, ist die nothwendige Voraussetzung. Diese Bedingungen sind leider in unserem Klima nicht allzuhäufig erfüllbar. Gegenüber dem Hämoglobin ist man insofern im Nachtheil, als ein weniger gelungenes Hämoglobinpräparat sofort an der eintretenden Missfärbung und noch schärfer auf spectrophotometrischem Wege (vgl. Hüfner's Arbeiten) zu erkennen ist, während ein schneeweisses, anscheinend tadelloses Präparat von Nucleïnsäure, wenn man die Filtrate nicht controllirt hat, durch einen zu niedrigen Stickstoffgehalt überraschen kann.

Zur Darstellung der Nucleïnsäure verwendet man möglichst ausgereifte Lachshoden mit rahmiger Schnittfläche, womöglich schon im Stadium der Blutleere. Die Organe werden zerrieben, mit Wasser abgeschlemmt, die colirte Emulsion mit einigen Tropfen Essigsäure pulverig gefällt und der Niederschlag abfiltrirt oder auf der Centrifuge isolirt. Die weisse Masse wird alsdann mit starkem Alkohol mehrmals warm (bei circa 60°) einige Stunden extrahirt und jedesmal auf dem Bunsen'schen Filter mit Alkohol und Aether gewaschen. Viermalige Wiederholung dieser Operation genügt. Wird die weitere Verarbeitung nicht sofort vorgenommen, so ist das entfettete Material unter Alkohol aufzubewahren. Als Pulver an der Luft, auch in ver-

schlossenen Flaschen, verändert es sich bald, wenigstens soweit, dass es nicht mehr allen Anforderungen genügt.

Weiterhin werden nun 60—70 g des, am besten noch von Alkohol etwas feuchten, entfetteten Spermas mit ungefähr 700 ccm reiner Salzsäure von 0,5 Proc. möglichst fein zerrieben, unter öfterem Umschütteln einige Stunden im Eiswasser stehen gelassen, dann an der Bunsen'schen Pumpe abfiltrirt und der ganze Vorgang so oft als nöthig wiederholt; die Säure sei schon vor dem Gebrauch auf 0° abgekühlt. Die ersten beiden Auszüge können zur Darstellung von Protamin dienen, welches aus der Lösung durch Platinchlorid quantitativ gefällt wird. Die Gefahr des Auftretens von Xanthinkörpern tritt meist erst von der dritten Extraction an ein und soll eben durch Abkühlung und rasches Arbeiten bekämpft werden. Nach 4—5 Extractionen soll das Filtrat, bei hinlänglich feiner Vertheilung des Rückstandes, mit Ferrocyankalium, das in den verdünntesten Protaminlösungen eine milchige Trübung giebt, klar bleiben.

Die mit Salzsäure behandelte Spermamasse, in Eis vergraben, wird behufs weiterer Verarbeitung am besten in zwei Portionen getheilt, deren jede einen Tag beansprucht. Alle anzuwendenden Reagentien, Natronlauge, Alkohol, Salzsäure seien vor dem Gebrauch auf 0° abgekühlt. Selbstverständlich wurde ein möglichst kalter Tag gewählt, welcher eine genügende Kühlung des Zimmers gestattete. Die zur Darstellung bestimmte Portion Sperma wird nun, da sie in reinem Wasser aufquellen und klumpig werden würde, mit abgekühlter Salzsäure von 0,25—0,50 Proc. fein zerrieben und sodann mit phosphorfreier Natronlauge übersättigt, bis das Gemisch auf der Zunge deutlich ätzend schmeckt, und sofort wieder in Eis- oder Schneewasser versenkt, wo es etwa eine Stunde zu verbleiben hat. Unterdessen rüstet man etwa 15 kleine Faltenfilter; auf die Wahl des Papiers kommt sehr viel an; sie ist Sache der Erfahrung. Nach einer Stunde fängt man nun an zu filtriren. Die Filter verstopfen sich leicht und müssen meist erneuert werden, daher die grosse Zahl. Die Filtrate, ganz hell weingelb, werden zunächst sofort wieder gekühlt, und sobald ein genügendes Quantum beisammen, durch Zutröpfeln von halb concentrirter Salzsäure aus einer Bürette abgestumpft, jedoch nicht bis zur Bildung einer bleibenden Trübung, dann abermals abgekühlt. Schliesslich wird dann mit der eben genannten Salzsäure unter heftigem Umrühren die Ausfällung vorgenommen, welche jedoch erst nach Zusatz von 2 Volumina starken Weingeistes eine vollständige wird. In Eiswasser wird unterdessen ein Kühlgefäss bereit gehalten, in welches jede ausgefällte Portion sofort gegossen wird. Der

Niederschlag muss ein schneeweisses, grobes Pulver sein, das sich leicht zu Boden setzt. Präparate, die als fetzige, zusammenklebende Massen am Glasstabe hängen bleiben, sind als misslungen zu verwerfen.

Bei der Ausfällung ist, in Anbetracht der stark sauren Eigenschaften der Substanz, ein gewisser Salzsäureüberfluss nöthig. Unverzüglich muss nun die Abscheidung des Niederschlags durch die Centrifuge beginnen; ein Stehenlassen über Nacht mit dem Säureüberschuss, auch bei 0°, ist verderblich. Der Niederschlag wird sodann zweimal mit ziemlich grossen Mengen Alkohol von 60 Proc. aufgeschlemmt, centrifugirt und kann dann als rein betrachtet werden. Die so erhaltenen Präparate enthalten z. B. von Cl nichts oder nur geringe Spuren, die bei Anlass der Phosphorbestimmung bestimmt, bei der Analyse als NaCl in Rechnung gezogen werden können. In die weingeistigen Waschflüssigkeiten, besonders in die zweite, gehen merkliche Mengen von Nucleïnsäure über und können daraus durch Chlorbaryum und Ammoniak als Baryumsalz gefällt werden. Das fertige Nucleïnsäurepräparat kann nunmehr, unter einer reichlichen Menge absoluten Alkohols stehend, beliebig lange aufbewahrt werden.

Die vorstehenden Vorschriften beziehen sich zunächst auf die Darstellung von Präparaten, die den strengsten Anforderungen genügen sollen. Aber auch wer bloss Material für Zersetzungsversuche zu gewinnen wünscht, wird es nach einigen Versuchen bald rathsam finden, nicht allzusehr von obigen Regeln abzuweichen.

Die Trocknung. Trotzdem die Nucleïnsäure in Wasser nur in beschränktem Maasse löslich ist, so ist sie doch in ziemlichem Grade hygroskopisch und giebt, vielleicht wegen schwach chemisch bindender Einflüsse, die letzten Reste anhaftenden Wassers keineswegs leicht her. Trocknen im Luftbad bei 100—110° bewirkt beginnende Zersetzung und führt überdies nicht einmal sicher zum Ziele. Es musste also versucht werden, eine energische Trocknung bei mässiger Temperatur, nicht über 60—65°, zu erreichen.

Zuerst construirte ich, in weiterer Entwicklung eines meines Wissens zuerst von Schmiedeberg in seiner Arbeit über die Kohlehydrate der Scillaknollen benutzten Princips[1]) einen Trockenapparat, welcher die Wirkung von mässiger Wärme, Vacuum und wasserentziehenden Agentien combiniren sollte. Ein doppelwandiges Luftbad, System Seelig in Heilbronn, war von 4 weiten Messingröhren durchzogen, in welchen, durch an die Röhrenwand gelöthete Drahtstücke gestützt, je ein frei beweglicher Metallstreifen von nahezu der Röhrenlänge lag. Das eine Ende der Rohre konnte mittelst eines

1) Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. III. S. 112. 1879.

Deckels mit kräftiger Schraube und Bleidichtung auch in der Wärme luftdicht verschlossen werden. Die über das Luftbad hervorragenden Deckel und Schrauben wurden mit einem abnehmbaren Filzhut zur Verhinderung der Abkühlung versehen. Auf der anderen Seite verjüngten sich die 4 Metallröhren in ebensoviele ganz enge Messingröhrchen, deren jedes zu einem Quecksilbervacuummeter führte. Die 4 Vacuummeter, jeder mit Drainagehahn und Ansatzrohr für die Luftpumpe versehen, waren auf wärmeisolirender Grundlage auf dem Dache des Luftbades angebracht. Die langen, unverhüllten Messingröhrchen waren nothwendig, um eine Erwärmung der Hähne zu verhindern, welche deren Schlussfähigkeit sofort aufgehoben hätte. Selbstverständlich hatten infolge dessen die im Luftbad liegenden Röhren nebst ihren Substanzen eine etwas niedrigere Temperatur, als die Luft des Luftbades; diese nur wenige Grade betragende Differenz wurde durch besondere Controlversuche bestimmt.

Die zum Trocknen bestimmten Substanzen befinden sich in ad hoc in zwei Grössen gefertigten, markirten Glasschiffchen, deren 2—4 in jedem Rohr Platz haben. Die Glasschiffchen werden abwechselnd mit Phosphorsäureanhydrid und den zu trocknenden Präparaten beschickt. Das Phosphorsäureanhydrid darf natürlich keine Spur von phosphoriger Säure enthalten, welche schon bei den angewandten Temperaturen sublimiren würde. Die Glasschiffchen kommen auf dem oben erwähnten Metallstreifen zu liegen und können mit demselben aus- und eingeschoben werden. Beim Auspumpen, sowie beim Hereinlassen von Luft ist vorsichtig zu verfahren, damit nicht Verstäubung eintritt.

Ich gebe die Beschreibung dieses Apparates, welcher befriedigend, wenn auch etwas langsam arbeitet, weil sie vielleicht einem Fachgenossen bei Ueberwindung ähnlicher Schwierigkeiten von Nutzen sein könnte. Speciell für die Nucleïnsäure habe ich jedoch eine ebenso gute Trocknung in sehr viel kürzerer Zeit erreicht, indem ich über die in einem Luftbad bei 60—65° befindliche Substanz einen Strom scharf getrockneten Wasserstoffgases leitete. Die Trocknung des Gasstromes erfolgte durch den bei der Elementaranalyse gebräuchlichen Trockenapparat, welchem am Schluss noch ein Röhrchen mit Phosphorsäureanhydrid angefügt war. Statt der bekannten Liebig'schen Ente verwendete ich ein nach meinen Angaben von Franz Müller eigens gefertigtes, blind endigendes Glasrohr, welches mit seinem offenen, durch einen hohlen Glasstopfen verschliessbaren Ende mittelst eines grossen, gespaltenen Korkes in eine weite Tubulatur des Luftbades eingesetzt und leicht wieder entfernt werden

konnte. Durch den hohlen Glasstopfen gingen bis auf den Grund des Glasrohres zwei eingeschmolzene Röhrchen, deren anderes Ende seitwärts gebogen, nur gerade soweit über den Stopfen hervorragte, dass sie bequem mittelst Kautschukröhrchen und Glasstückchen verschlossen werden konnten. Das Hauptrohr hatte bloss am Halse eine cylindrische Form; im Uebrigen war es nach unten ein wenig ausgebaucht und zugleich abgeflacht, sodass es einen Boden bekam und zugleich der Stopfen mit den Röhrchen beliebig herumgedreht werden konnte, ohne dass die letzteren die in dem flachen Bauche liegende Substanz berührten.

Diese von meinem Assistenten scherzweise als „Trockenkäfer“ bezeichnete Vorrichtung hat mir wesentliche Dienste geleistet. Sie erlaubt für Zu- und Abflussrohr für den Gasstrom bloss eine Tubulatur des Luftbades zu haben, ist sehr leicht abzunehmen und wieder anzulegen und kann ausserdem ohne jede Veränderung mit oder ohne Verschluss auf jeder Waage mit nicht allzuengem Kasten gewogen werden, sodass jede Gefahr des Zudringens von Feuchtigkeit völlig ausgeschlossen bleibt. Vor der Wägung wurde der Wasserstoff jedesmal durch trockene Luft ersetzt.

Die Trocknung der Nucleïnsäure konnte, ohne Benutzung der Nachtstunden, mittelst dieses Verfahrens bei 60—65^0 in wenigen, selten mehr als 4—5 Tagen, erreicht werden, und das einmal erzielte constante Gewicht änderte sich nicht mehr, wenn die Substanz nachher für 1—2 Wochen in das oben geschilderte grosse Vacuumluftbad gebracht wurde.“

Die analytischen Methoden. Ueber die bei der Analyse sämmtlicher Elementarbestandtheile angewandten Verfahren sowie über die Art der Ausführung hat Herr Dr. B. Gmelin eine eingehende, durch Zeichnungen erläuterte Beschreibung angefertigt, welche die Sorgfalt beweist, die auch diesem Theil der Untersuchung zu Theil geworden ist. Jedes Reagens wurde vor dem Gebrauch auf seine Reinheit geprüft, die Grösse der Fehler bei der C-, H- und N-Bestimmung durch die Analyse bekannter Substanzen, z. B. des Harnstoffs, der Harnsäure, des Acetanilids, Coffeïns, eigens bestimmt und bei den Verbrennungsanalysen auf die Verhinderung des Zutritts von Feuchtigkeit ein besonderes Gewicht gelegt. Die Verbrennung begann immer erst dann, wenn ein vorgelegtes Chlorcalciumrohr, nach dem Durchleiten von Luft aus der Verbrennungsröhre, keine Gewichtszunahme mehr nachweisen liess.

Bei der C- und H-Bestimmung in der Nucleïnsäure wurde diese im trockenen, geschlossenen Röhrchen mit chromsaurem Blei,

welches 10 Proc. chromsaures Kalium enthielt, auf das innigste gemischt, das Gemisch in ein Schiffchen gebracht und dieses in die mit chromsaurem Blei und Kupferoxyd sowie blanker Kupferspirale beschickte Verbrennungsröhre geschoben. Bei chlorhaltigen Substanzen, z. B. Protaminplatinchlorid, enthielt die letztere nur Bleichromat.

Hinsichtlich der N-Bestimmung ist nur zu bemerken, dass das Verfahren nach Kjeldahl für Protaminplatinchlorid zu wenig N gab. Bei der volumetrischen Methode wurde die CO_2 nicht eingeleitet, sondern im Rohr selbst aus Magnesit entwickelt.

Die Phosphorbestimmungen hat Miescher nach Methoden ausgeführt, welche infolge verschiedener, in der Zeitschrift für analytische Chemie erschienener Arbeiten von Lorenz, Wagner, Förster u. A. im Laufe der Untersuchung mancherlei Abänderungen erfuhren. Zuletzt kam folgendes Verfahren zur Anwendung. Die Substanz wurde mit dem 10 fachen Gewicht einer Mischung von gleichen Theilen Soda und Salpeter in Wasser gelöst, die Lösung eingedampft, der Rückstand scharf getrocknet und verbrannt, die Schmelze in Wasser aufgenommen, etwaiges Chlor als Chlorsilber entfernt, nachdem die Flüssigkeit vorher mit einem kleinen Ueberschuss von Salpetersäure übersäuert war. Die chlorfreie Lösung wird sodann mit 1 ccm Molybdänflüssigkeit auf je 1 mg $Mg_2P_2O_7$ sowie mit $^1/_5$ Vol. einer Ammoniumnitratlösung von 60 Proc. versetzt. An Nitrat stammten ausserdem 3 Proc. aus der Molybdänlösung, so dass die Fällung in einer 15 Proc. Ammonnitrat enthaltenden Flüssigkeit erfolgte, wie es Wagner vorschreibt.

Die Molybdänmischung wird nun auf dem Wasserbade auf 80—90° erhitzt, einige Stunden kalt stehen gelassen und der Niederschlag erst auf dem Filter mit einer 10 Proc. Ammonnitrat und 1 Proc. Salpetersäure enthaltenden Lösung ausgewaschen, dann in Citronensäure-Ammonlösung (Citronensäure 2 Proc., Aetzammoniakflüssigkeit 2,5 Proc.) gelöst, etwas erwärmt und mit einem geringen Ueberschuss von Magnesiamixtur durch Zufliessen in einem feinen Strahl aus einer Bürette und unter starkem Umrühren gefällt und in die Kälte gestellt. Der mit 2,5—3,0 proc. Ammonlösung bis zum Verschwinden der Chlorreaction ausgewaschene Magnesiumniederschlag wird im Platintigel mit ein paar Tropfen Ammonnitratlösung von 5 Proc. übergossen, bei 100° getrocknet und geglüht. Das $Mg_2P_2O_7$ bildet dann eine schneeweisse, pulverige Masse.

Analysen der Nucleïnsäure. Die nachstehend aufgeführten, nach den Protokollen bezeichneten Präparate sind in der oben beschriebenen Weise dargestellt.

Präparat F_{61}. Das gut entfettete Sperma wurde 5 mal bei

sehr niederer Temperatur mit Salzsäure von 0,5 Proc. extrahirt und ein Theil davon auf Nucleïnsäure verarbeitet, bei Temperaturen von 0° bis + 4° C. Die letzten Filtrate der alkalischen Nucleïnsäurelösung werden 3 Stunden nach dem Natronzusatz erhalten. Die Lösungen sind „so hell wie der hellste Moselwein" und auffallend reich an Nucleïnsäure. Die bei der Temperatur des schmelzenden Eises vorgenommene Fällung mit Salzsäure und Alkohol giebt einen weissen, feinflockigen, nicht klebrigen Niederschlag, der mit Alkohol von 60 Proc. gut ausgewaschen wird.

Aus dem anderen Theil des mit Salzsäure behandelten Spermas wurde das für eine P-Bestimmung verwendete Nucleïnsäurepräparat $F_{6\,II}$ in derselben Weise dargestellt.

Das Präparat wurde im Vacuum bei 75° getrocknet. Es bildet ein feines, mehliges Pulver mit einem Stich ins Gelbliche.

I. C- und H-Bestimmung.

Substanz	CO_2	C	C Proc.	H_2O	H	H Proc.
1. 0,2847	0,3963	0,1081	37,96	0,1133	0,0125	4,39
2. 0,3353	0,4655	0,1269	37,85	0,1664	0,0184	[5,48]
3. 0,2889	0,3995	0,1089	37,69	0,1138	0,0126	4,34
4. 0,2098	0,2913	0,0794	37,83	0,0874	0,0097	4,62
5. 0,3068	0,4285	0,1168	38,07	0,1589	0,0176	[5,73]
6. 0,3623	0,4990	0,1361	37,57	0,1464	0,0162	4,47
7. 0,2885	0,3995	0,1089	37,74	0,1165	0,0129	4,47
8. 0,2802	0,3886	0,1060	37,82	0,1142	0,0127	4,53
9. 0,2663	0,3689	0,1006	37,76	0,1086	0,0121	4,54
10. 0,2917	0,4050	0,1104	37,84	0,1197	0,0133	4,55
11. 0,2436	0,3384	0,0923	37,88	0,0991	0,0110	4,51
Im Mittel:	—	—	**37,82**	—	—	**4,49**

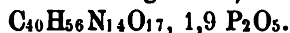
II. N-Bestimmung.

Substanz	NH_3	N	N Proc.
1. 0,1711	0,0328	0,0270	15,78
2. 0,1840	0,0352	0,0290	15,76
Im Mittel:	—	—	**15,77**

III. P-Bestimmung.

Substanz	$Mg_2P_2O_7$	P_2O_5	P_2O_5 Proc.	
1 0,4007	0,1325	0,0847	21,14	$F_{6\,I}$
2. 0,4291	0,1405	0,0899	20,95	$F_{6\,I}$
3. 0,4219	0,1381	0,0883	20,93	$F_{6\,II}$
4. 0,4270	0,1404	0,0898	21,03	„Nucleïnsäure 1887"
Im Mittel:	—	—	**21,01**	

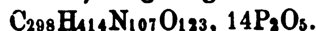
Berechnet man aus diesen Zahlen die am besten stimmende Formel mit kleinstem Moleculargewicht, so ist diese:



$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{17}, 1{,}9\ P_2O_5.$$

	verlangt	gefunden
C	37,68	37,82
H	4,39	4,49
N	15,38	15,77
P_2O_5	21,18	21,01

Es musste bei der Beurtheilung dieser Formel zuerst daran gedacht werden, dass die Nucleïnsäure $^1/_{10}$ Atom ihres Phosphors bei der Darstellung verloren habe. Obgleich dieses nach der oben (S. 111 und 112) beschriebenen, vorsichtigen Darstellung nicht sehr wahrscheinlich erschien und obgleich die etwas höheren gefundenen C- und N-Werthe gegenüber den verlangten eher für eine Beimengung fremder Substanzen sprachen, so musste doch zunächst an jener Annahme festgehalten werden, zumal das weiter unten beschriebene Präparat F_7 sogar zwischen $^1/_{10}$ und $^2/_{10}$ Atome seines für die gleiche Formel verlangten Phosphors vermissen liess. Erst bei der Berechnung der Analysen der Spermatozoenköpfe stellte sich auf das unzweifelhafteste heraus, dass die analysirten Nucleïnsäuren etwas Protamin enthalten müssen. Das letztere wird bei der Extraction der Spermatozoenköpfe mit Salzsäure von 0,5 Proc. keineswegs vollständig entfernt, es bleibt vielmehr, wie weiter unten gezeigt werden wird, noch nahezu die Hälfte davon in jenen Gebilden zurück. Ein Theil dieses rückständigen Protamins geht bei der Darstellung der Nucleïnsäure mit dieser in die Natronlauge über. Wenn dann die letztere mit Salzsäure angesäuert wird, so theilt sich die Base zwischen beiden Säuren und macht die durch Alkoholzusatz gefällte Nucleïnsäure protaminhaltig. Dieser Umstand erklärt hinlänglich die kleinen Abweichungen der gefundenen Zahlen von den für die obige Formel verlangten. Berechnet man jetzt die Formel in der Weise, dass der Phosphor oder die Atomgruppe P_2O_5 keinen Bruch enthält und auch die Atome der übrigen Elemente durch ganze Zahlen ausgedrückt werden, so gelangt man zu der Formel:



$$C_{298}H_{414}N_{107}O_{123}, 14P_2O_5.$$

Zieht man von derselben 1 Molec. Protamin $= C_{16}H_{28}N_9O_2$ ab, so bleibt als Rest: $C_{282}H_{386}N_{98}O_{121}, 14P_2O_5$, in welchem der vorigen Formel entsprechend 7 Molec. Nucleïnsäure enthalten sein müssen. 1 Molec. der letzteren hätte demnach die Zusammensetzung



$$C_{40,3}H_{55}N_{14}O_{17,3}, 2P_2O_5.$$

Daraus ergiebt sich für die analysirte Nucleïnsäure die folgende abgerundete Formel:



$$7(C_{40}H_{54}N_{14}O_{17},\ 2P_2O_5) + C_{16}H_{28}N_9O_2.$$

Nucleïnsäure Protamin

	verlangt	gefunden
C	37,86	37,82
H	4,32	4,49
N	15,97	15,77
P_2O_5	21,19	21,01

In dieser Formel enthält die Nucleïnsäure 2 Atome H weniger, als in der vorigen, weil in letzterer das weit wasserstoffreichere Protamin nicht in Rechnung kam.

Die Analysen der beiden folgenden Präparate wurden in derselben Weise berechnet.

Präparat F_7 wurde mit den gleichen Vorsichtsmaassregeln wie das vorige und bei denselben niederen Temperaturen dargestellt. Es „sieht gut aus, hell gelblich.“

Im Vacuum bei 60—70° getrocknet.

I. C- und H-Bestimmung von F_7.

Substanz	CO_2	C	C Proc.	H_2O	H	H Proc.
1. 0,3019	0,4200	0,1145	37,92	0,1261	0,0140	4,63
2. 0,2437	0,3372	0,0919	37,71	0,0982	0,0109	4,47
3. 0,2617	0,3643	0,0993	37,94	0,1064	0,0118	4,50
4. 0,2460	0,3395	0,0926	37,64	0,1000	0,0111	4,51
5. 0,2904	0,4041	0,1102	37,94	0,1158	0,0128	4,40
6. 0,2572	0,3578	0,0976	37,94	0,1031	0,0114	4,43
7. 0,3089	0,4314	0,1176	38,06	0,1216	0,0135	4,37
8. 0,2975	0,4143	0,1129	37,94	0,1178	0,0131	4,40
9. 0,3213	0,4438	0,1210	37,67	0,1379	0,0153	4,76
10. 0,2370	0,3304	0,0901	38,01	0,0941	0,0104	4,38
Im Mittel:	—	—	**37,88**	—	—	**4,48**

II. N-Bestimmung von F_7.

Substanz	NH_3	N	N Proc.	
1. 0,2328	0,0452	0.0372	15,97	Kjeldahl
2. 0,2662	0,0513	0,0422	15,85	"
3. 0,2303	—	—	15,76	volumetr.
4. 0,2321	—	—	15,87	"
Im Mittel:	—	—	**15,86**	—

III. P-Bestimmung von F_7.

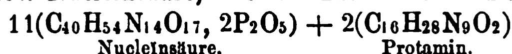
Substanz	$Mg_2P_2O_7$	P_2O_5	P_2O_5 Proc.
1. 0,2539	0,0817	0,0523	20,58
2. 0,3955	0,1282	0,0820	20,73
3. 0,4078	0,1323	0,0846	20,74
Im Mittel:	—	—	**20,68**

Präparat $F_{8\,I}$. Wie die vorigen dargestellt. Die Temperatur der alkalischen Filtrate stieg nur einmal auf $6\,^1/_2{}^0$ C. Im Wasserstoffstrom getrocknet. Die Analysen gaben folgende Zahlen.

Substanz	CO_2	C	C Proc.	H_2O	H	H Proc.	NH_3	N	N Proc.	$Mg_2P_2O_7$	P_2O_5	P_2O_5 Proc.
1. 0,1998	0,2781	0,0758	37,93	0,0819	0,0091	4,55	—	—	—	—	—	—
2. 0,3430	—	—	—	—	—	—	0,0648	0,0534	15,57	—	—	—
3. 0,3401	—	—	—	—	—	—	0,0649	0,0534	15,70	—	—	—
4. 0,4211	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,1382	0,0883	20,96
5. 0,5225	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,1709	0,1093	20,91
Im Mittel:	—	—	**37,93**	—	—	**4,55**	—	—	**15,63**	—	—	**20,94**

Die Analysen eines weiteren Präparates, anscheinend $F_{6\,II}$, lassen sich nicht verwerthen, weil die beiden ausgeführten C- und H-Bestimmungen nach beigefügten Bemerkungen unzuverlässig sind.

Die beiden letzten Präparate, namentlich F_7, enthalten der Phosphormenge nach etwas weniger Nucleïnsäure, also etwas mehr Protamin, als Präparat $F_{6\,I}$. Die Berechnung ergiebt 1 Molec. Protamin auf 5—6 Molec. Nucleïnsäure, wie die nachstehende Formel zeigt.



$$11(C_{40}H_{54}N_{14}O_{17},\ 2P_2O_5) + 2(C_{16}H_{28}N_9O_2)$$

Nucleïnsäure. Protamin.

	verlangt	gefunden
C	38,00	37,90
H	4,36	4,51
N	16,15	15,75
P_2O_5	20,96	20,81

Die in der angegebenen Weise dargestellten Nucleïnsäurepräparate enthalten demnach etwa 4—5 Proc. Protamin in Form des nucleïnsauren Salzes. Da die Nucleïnsäure bei der Einwirkung stärkerer Säuren schon bei gewöhnlicher Temperatur sich leicht zersetzt oder spaltet, so wird es kaum möglich sein, sie aus dem Lachssperma im freien Zustande völlig protaminfrei zu erhalten. Die Darstellung von Salzen mit constantem Basengehalt macht, wegen des mehrbasischen Charakters dieser Säure, ebenfalls grosse Schwierigkeiten. Die durch Fällen einer möglichst neutralen ammoniakalischen Nucleïnsäurelösung mit Chlorbaryum erhaltenen Baryumverbindungen gaben 13,28, 12,98 und 12,03 Proc. Ba. Ein Salz oder Salzgemenge, in welchem auf 2 Molec. Nucleïnsäure 3 Atome Ba enthalten sind, verlangt 13,80 Proc. Ba. Doch scheint es sich bei diesen Analysen mehr um orientirende als um abschliessende Untersuchungen gehandelt zu haben.

So führen also die vorstehend mitgetheilten Untersuchungen zu dem Resultat, dass die reine Nucleïnsäure aus Lachssperma oder die **Salmonucleïnsäure,** wie der Autor sie auch genannt hat, nach der Formel:



$$C_{40}H_{54}N_{14}O_{17}, 2P_2O_5$$

zusammengesetzt ist, welche 22,08 P_2O_5 oder 9,62 P verlangt. Bemerkenswerth ist, dass Miescher schon im Jahre 1874 [1]) in 4 verschiedenen Darstellungen 9,53, 9,55, 9,67 und 9,61 Proc., im Mittel 9,59 Proc. P gefunden hatte, während die jetzigen Präparate nur 9,0—9,2 Proc. P enthalten. Diese sind also protaminreicher als jene was wohl dadurch zu erklären ist, dass das Sperma damals mit Salzsäure von 1 Proc. bei gewöhnlicher Temperatur, später mit einer solchen von 0,25—0,5 Proc. bei 3—4° C extrahirt wurde, so dass im ersteren Falle die Entfernung des Protamins sicherlich eine weit vollständigere war, als im letzteren. Wenn nicht schon damals eine endgültige Formel für die Nucleïnsäure erzielt wurde, so liegt das offenbar daran, dass die Schwierigkeiten namentlich der C- und H-Bestimmung nicht ganz überwunden werden konnten. Manche der neueren Verbrennungen misslang, weil im Schiffchen die geschmolzene Metaphosphorsäure noch etwas Kohle eingeschlossen enthielt. Im Jahre 1874 fand Miescher in dem durch Fällen von neutralem nucleïnsaurem Ammon mit neutraler Lösung von salzsaurem Protamin dargestelltem Salz 5,96, 5,91 und 5,79, im Mittel 5,89 Proc. P. Das nucleïnsaure Protamin mit 2 Molec. des letzteren verlangt 6,07 Proc. P. Wir werden dieses neutrale Salz weiter unten als Bestandtheil der intacten Spermatozoenköpfe wiederfinden, während in den letzteren nach der Extraction mit Salzsäure das saure Salz mit 1 Molecül Protamin zurückbleibt. Alle bei der Untersuchung der Spermatozoenköpfe gewonnenen Thatsachen stehen in vollstem Einklang mit der hier ermittelten Zusammensetzung des Protamins und der Salmonucleïnsäure.

Ein grosses Interesse beanspruchen die Analysen eines **Nucleïnsäurepräparats aus Hefe**, welches Altmann nach brieflichen Mittheilungen Miescher's diesem im Jahre 1889 übersandt hatte und welches aus nucleïnsaurem Ammon bestand.[3]) Das Trocknen vor der Analyse erfolgte im „Trockenkäfer". Die Substanz blähte sich beim Verbrennen viel stärker auf als die Nucleïnsäure aus Sperma.

Es wurden gefunden:

				Mittel
C	34,24	34,02	33,95	34,07
H	4,33	4,23	4,36	4,31
N	16,01	16,13	15,94	16,03
P_2O_5	20,25	—	—	20,25

1) Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere, a. a. O. S. 167.

2) a. a. O. S. 169.

3) Ueber die Darstellung vgl. Altmann, Archiv f. Anat. u. Phys. Physiol. Abtheilung. 1889. S. 526.

Diese Zahlen geben die Formel:

$$C_{40}H_{59}N_{16}O_{22}, 2P_2O_5$$

	berechnet	gefunden
C	34,31	34,07
H	4,21	4,31
N	16,01	16,03
P_2O_5	20,30	20,25

Da es sich um das Ammonsalz handelt und da die Salmonucleïnsäure mit 2 Molec. Protamin ein neutrales Salz giebt, so kann man auch in diesem Hefeproduct 2 Molec. NH_3 annehmen.

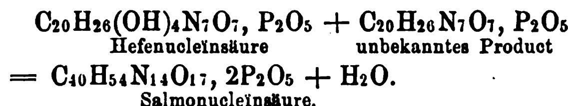
Eine NH_3-Bestimmung ist anscheinend misslungen. Die getrocknete Substanz wurde erst mit Alkohol befeuchtet, dann mit Barytwasser übergossen und nach der Methode von Schlösing 48 Stunden kalt stehen gelassen. Gefunden wurden nur 0,2 Proc. NH_3. Allein das an der Oberfläche der Körnchen sofort gebildete, unlösliche nucleïnsaure Baryum muss nothwendig die Substanz eingehüllt und das Freiwerden des Ammoniaks verhindert haben.

Nach Abzug dieser 2 Molec. NH_3 unterscheidet sich die Hefenucleïnsäure von der Salmonucleïnsäure nur dadurch, dass sie 5H und 5O oder 5(OH) mehr enthält als diese. Die Formel ihres Ammonsalzes kann daher zum Vergleich mit der letzteren auch in folgender Weise ausgedrückt werden:



$$C_{40}H_{54}(OH)_5N_{14}O_{17} 2P_2O_5, 2NH_3.$$

Es kann sich dabei natürlich nicht um fünffach hydroxylirte Salmonucleïnsäure handeln, man hat es vielmehr mit einer gesättigteren Verbindung als die letztere zu thun. Dass zwischen beiden sehr nahe Beziehungen bestehen, kann kaum einem Zweifel unterliegen. Hinsichtlich der Natur dieser Beziehungen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass man es nicht mit einer genuinen Nucleïnsäure, sondern mit dem Spaltungsproduct einer solchen zu thun hat. Es könnte z. B. die Salmonucleïnsäure aus zwei ungleichartigen Hälften zusammengesetzt sein, nach folgendem Schema:



$$\underset{\text{Hefenucleïnsäure}}{C_{20}H_{26}(OH)_4N_7O_7, P_2O_5} + \underset{\text{unbekanntes Product}}{C_{20}H_{26}N_7O_7, P_2O_5}$$
$$= \underset{\text{Salmonucleïnsäure.}}{C_{40}H_{54}N_{14}O_{17}, 2P_2O_5} + H_2O.$$

Die eine Hälfte wäre dann das gesättigtere vierfach hydroxylirte Product der anderen. Bei der Darstellung geht die Behandlung der Hefe mit Natronlauge darauf aus, die Nucleïnsäure von dem Nucleïn

1) Vgl. Altmann, a. a. O. S. 527.

abzuspalten. Letzteres ist hinsichtlich seiner Zusammensetzung eine noch unbekannte Substanz, welche in dem Lachssperma nicht vorkommt. Sollte die von Altmann dargestellte Substanz aber eine genuine Nucleïnsäure sein, so könnte man sie zur Unterscheidung von der im Sperma vorkommenden als Mykonucleïnsäure bezeichnen.

Die Spaltungsproducte der Salmonucleïnsäure. Die Untersuchungen über die Spaltung der Nucleïnsäure befanden sich erst in ihren Anfängen, als sie abgebrochen werden mussten. Es ist schon oben (S. 110) angegeben, wie leicht unter der Einwirkung von Säuren zunächst Xanthinkörper, d. h. durch ammoniakalische Silberlösung fällbare Verbindungen, auftreten. Diese haften manchen Substanzen ungemein fest an, so dass sich das Xanthin z. B. vom Hämatin durch Behandeln desselben mit verdünnter Salzsäure nicht vollständig trennen lässt.[1]) Die Frage ist daher berechtigt, ob diese Körper dem Molecül der Nucleïnsäure angehören oder mit der letzteren, wie das Protamin, nur salzartig verbunden oder ganz unabhängig von ihr sind. Bei der Extraction des Protamins mit Salzsäure von 0,5 Proc. in der Kälte sind die beiden ersten Auszüge stets ganz frei von solchen „Xanthinkörpern"; diese treten erst im 3. oder 4. Auszug in merklichen oder sogar erheblichen Mengen auf. Dies spricht dafür, dass es sich um eine wirkliche Abspaltung handelt. In einem Versuche, in welchem die Nucleïnsäure eine halbe Stunde mit Salzsäure auf dem Wasserbade digerirt worden war, betrug die Menge des Silberniederschlages aus der ammoniakalischen Lösung etwa 50 Proc. der angewandten Nucleïnsäure. Welche Substanzen dieser Silberniederschlag enthält, darüber finden sich keine Untersuchungen verzeichnet.

Die eigentliche Spaltung wurde durch Erhitzen mit Salzsäure im Autoklaven vorgenommen. Die eingeschlossene Lösung enthielt etwa 5,5 Proc. Nucleïnsäure und 7 Proc. HCl. Das Erhitzen bei 120° dauerte 6—7 Stunden. Dann wurde die Flüssigkeit durch Eindampfen mit Schwefelsäure auf dem Wasserbade vom HCl befreit und die wässerige Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt. Zur genaueren Untersuchung des Phosphorwolframniederschlags ist es nicht gekommen. Doch wurden aus ihm nach der Zerlegung mit Baryt prachtvolle, bis zu 3 cm lange, biegsame, radial angeordnete Blättchen erhalten. Das basenfreie Filtrat wurde durch Baryumhydroxyd von Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure befreit und der Ueberschuss von Baryt durch die erforderliche Menge von Schwefelsäure entfernt.

---

1) Vgl. Cloetta, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 356. 1895.

Aus der eingedampften Mutterlauge scheiden sich zuerst federförmig gruppirte Krystallnadeln oder lanzettförmige Täfelchen aus. Nachdem diese bei der zweiten Krystallisation vollständig entfernt waren, bildeten sich in der Mutterlauge bei langsamem Erkalten moosartige Rasen von schuppenartigen Krystallen. Von diesen wurden 4 verschiedene Krystallisationen gewonnen und getrennt analysirt. Das Trocknen wurde im Vacuumexsiccator vorgenommen.

Substanz	CO_2	C	C Proc.	H_2O	H	H Proc.	NH_3	N	N Proc.	
1. 0,2349	0,4038	0,1101	46,87	0,0992	0,0110	4,68	—	—	—	I. Krystallfractio[n]
2. 0,2504	0,4310	0,1175	46,92	0,1053	0,0117	4,67	—	—	—	I. „
3. 0,1213	0,2089	0,0570	46,99	0,0495	0,0055	4,53	—	—	—	III. „
4. 0,1988	0,3411	0,0930	46,78	0,0804	0,0089	4,48	—	—	—	IV. „
5. 0,1311	—	—	—	—	—	—	—	—	22,20	I. „
6. 0,2203	—	—	—	—	—	—	—	—	22,19	I. „
7. 0,1815	—	—	—	—	—	—	0,0469	0,0386	21,27	III. „
8. 0,2073	—	—	—	—	—	—	—	—	22,26	IV. „
Im Mittel:	—	—	46,89	—	—	4,59	—	—	21,98	

Die Analysen der II. Krystallisation gaben folgende Zahlen:

1. 0,1233 Substanz geben 0,2155 CO_2, entsprechend 0,0588 C = 47,68 Proc. und 0,0522 H_2O, entsprechend 0,0058 H = 4,70 Proc.

2. 0,1255 Substanz geben 0,2198 CO_2, entsprechend 0,0599 C = 47,72 Proc. und 0,0531 H_2O entsprechend 0,0059 H = 4,70 Proc.

3. 0,1761 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0473 NH_3, entsprechend 0,0389 N = 22,08 Proc.

Die Zahlen dieser II. Krystallfraction geben die Formel:



$$C_5H_6N_2O_2.$$

	berechnet	gefunden
C	47,62	47,70
H	4,76	4,70
N	22,22	22,08.

Die 3 anderen Krystallisationen unterscheiden sich von dieser nur dadurch, dass sie auf 12—14 Molecüle 1 Molec. H_2O enthalten. Ihre Zusammensetzung ist also:



$$12(C_5H_6N_2O_2) + H_2O.$$

	berechnet	gefunden
C	47,05	46,89
H	4,82	4,59
N	21,96	21,98

Diese in den Aufzeichnungen Nucleosin genannte Verbindung ist keine Base, denn sie wird, wie aus der Art ihrer Darstellung hervorgeht, durch Phosphorwolframsäure nicht gefällt.

Das Nucleosin sublimirt prachtvoll bei seinem Schmelzpunkt und löst sich in 270 Theilen Wasser von 18°. Es krystallisirt in garbenartig zusammengewachsenen, schief rhombischen langen Tafeln und Prismen. Ob es mit dem neueren, ebenfalls nach der Formel $C_5H_6N_2O_2$ zusammengesetzten Thymin von Kossel und Neumann[1]) identisch ist, kann vorläufig mit Sicherheit nicht entschieden werden.

Ein weiteres eigenartiges Spaltungsproduct wurde in folgender Weise erhalten. Von einer alten, einige Jahre unter Alkohol aufbewahrten Nucleïnsäure wurden 18,23 g lufttrocken mit 283 ccm Wasser im Autoclaven 3 Tage lang auf 120—124° erhitzt. In der dunklen Flüssigkeit findet sich ein brauner Bodensatz, der mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen 2,7 g wiegt und sich weder in Ammoniak und Natronlauge, noch in Salzsäure löst. Diese Substanz wird mit 1/3 concentrirter Salzsäure 3 Tage lang am Rückflusskühler gekocht. Es hinterbleibt eine schwarze, kohlige, zerreibliche Masse, deren Menge nach dem Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether 0,61 g beträgt und die in Natronlauge nur theilweise löslich ist. Eine weitere Menge wurde beim Eindampfen der braunen salzsäurehaltigen Flüssigkeit und der Waschwässer erhalten und ebenfalls 3 Tage lang mit Salzsäure gekocht. Diese „kohlige Substanz" ist vollständig phosphorfrei. Sie wurde im „Trockenkäfer" getrocknet und zu einer C- und H- und einer N-Bestimmung verwendet. Die nachstehende Formel hat nur die Bedeutung, ein annäherndes Bild von der Zusammensetzung dieses Zersetzungsproductes der Nucleïnsäure zu geben, das regelmässig beim Erhitzen der letzteren mit Säuren auftritt und deshalb nicht vernachlässigt werden darf.



$C_9H_8N_2O_3$

	berechnet	gefunden
C	56,25	55,97
H	4,16	3,98
N	14,58	14,24.

Diese Zusammensetzung beweist wenigstens, dass es sich nicht um ein unbestimmbares humusartiges Product, sondern um eine anscheinend wohlcharakterisirte, stickstoffreiche Verbindung handelt.

Die vorstehenden Untersuchungen über das Protamin' und die Salmonucleïnsäure bilden die Grundlage für die folgenden, in biologischer Richtung so überaus wichtigen und ergebnissvollen Untersuchungen über die Zusammensetzung des ganzen Lachsspermas.

1) Ber. der deutschen chem. Gesellschaft. 27. S. 2218. 1894.

III. Ueber die quantitative Zusammensetzung der Lachsmilch.

(Die Abschnitte „zur Structur der Samenzellen" und „histochemische Isolirungen" fast wörtlich nach Aufzeichnungen des Autors.)

1. Zur Structur der Samenzellen.

„In dieser Hinsicht habe ich den Angaben, welche ich schon vor zwanzig Jahren (1874) gemacht habe [1]), nichts Principielles hinzuzufügen. Die damals beschriebene Differenzirung des Kopfes in eine dicke Hülle und einen anders beschaffenen Inhalt habe ich noch besser und sicherer als mit den damals angewandten Mitteln, welche häufig versagten, mit Gentianaviolett an Osmiumpräparaten und mit Methylgrün an frischen Objecten wahrgenommen. Durch diese Reagentien grenzte sich der Innenraum in frappanter Weise durch viel stärkere Färbung von der Hülle ab. Behandelt man schneeweisses Sperma von einem lebenden Lachs mit einer Flüssigkeit, die 1 Proc. Essigsäure, 9—10 Proc. Glaubersalz und ziemlich viel Methylgrün enthält, so sieht man, mit Zeiss, Apochromat 4 mm, Ocul. 12, eine prächtig grüne und scharfe Färbung des Innenraumes, der wie ein Smaragd glänzt, während die Hülle sich gar nicht oder nur schwach färbt. Dass nach dem Behandeln der Lachsspermatozoen mit Salzsäure auch die Hülle derselben die gewohnten Kernfarbstoffe wieder aufnimmt, wie Zacharias findet, ist ein schlechter Trost für diejenigen Histologen, welche die elective Beziehung zu den genannten und noch anderen Farbstoffen ohne Weiteres als directe und sichere Reactionen auf Nucleïnkörper zu betrachten pflegen, denn wie viele Tinctionspräparate vertragen es, bis zur Erschöpfung mit Salzsäure behandelt zu werden.

Auch das 1874 beschriebene Centralstäbchen habe ich an denselben Präparaten mit voller Sicherheit wahrnehmen können, und zwar, wie die gesammte Structur, im Flächenbild wie im optischen Längsschnitt und Querschnitt; es erscheint als in den Kopf verlängerte Fortsetzung des Schwanzes sowohl durch seine Richtung als auch nach seinem histochemischen Verhalten. Häufig erscheint an Trockenpräparaten die Inhaltsmasse des Innenraums wie eine Art Coagulum um das Centralstäbchen zusammengeballt.

Für die Analyse der Structur solcher ganz aussergewöhnlich stark lichtbrechenden und mit linsenartig wirkenden, gekrümmten Grenzflächen versehenen Gebilde, wie die vorliegenden Köpfe der Samenzellen, eignen sich die stärkeren Systeme mit grossem Oeffnungswinkel nicht; die besten Resultate habe ich mit einem Trockenapo-

1) Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere, a. a. O.

chromat von Zeiss, 4,0 mm, Apertur 0,95, unter Anwendung passender Oculare erhalten.

Der Structur des Schwanzes habe ich nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt, da derselbe für feinere histologische Analysen seiner überaus zarten und vergänglichen Natur wegen ein sehr undankbares Object bildet. Wasser zerstört ihn fast augenblicklich. Am besten, auch im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung, hält er sich intact in einer Glaubersalzlösung von ungefähr 1,020 spec. Gewicht. An solchen habe ich im Laufe der Zeit zuweilen eine Neigung zur Zerspaltung in mehrere Fäden bemerkt. Ein durch besonderes Verhalten zu Farbstoffen sich abgrenzendes Mittelstück ist mir bei meinen allerdings wenig mannigfaltigen Versuchen nicht aufgefallen. Auch das histochemische Verhalten deutet nicht auf die Existenz eines zwischen Kopf und Schwanz eingeschalteten von beiden wesentlich verschiedenen Gebildes.

Die von mir früher beschriebene, höchst auffallende gallertartige Verquellung der Köpfe in Kochsalzlösungen tritt schon bei einem Gehalt der letzteren von 4—5 Proc. NaCl ein. Sowohl Hülle als Innenraum nehmen daran Theil. An ganz frischen Objecten lässt sich häufig ein dem Centralstäbchen entsprechendes, widerstandsfähigeres Gebilde im Inneren erkennen."

2. Histochemische Isolirungen.

„Behandelt man Sperma aus dem Vas deferens eines lebenden oder ganz frisch getödteten, geschlechtsreifen Lachses sofort mit der Centrifuge, so lässt sich eine klare, alkalisch reagirende Flüssigkeit abheben, welche ausser sehr geringen Mengen von Eiweiss und gelegentlich auch Spuren von nucleïnsaurem Alkali, Chlorkalium und phosphorsaure und kohlensaure Alkalien enthält. Aber schon nach einige Stunden langem Stehen im Eiskasten erhält man eine durch Zersetzungsproducte der Schwänze etwas getrübte Flüssigkeit, auch wenn man dem natürlichen Inhalt des Vas deferens nichts weiter zugesetzt hat.

Vermischt man das ganz frische Sperma mit der oben erwähnten Glaubersalzlösung von 1,020 spec. Gewicht, so lassen sich durch sofortiges Centrifugiren die Samenzellen von den Bestandtheilen der Flüssigkeit sehr vollständig befreien. Centrifugirt man nochmals unter Anwendung destillirten Wassers, so erhält man eine durch verquollene Schwänze stark getrübte Flüssigkeit; fährt man unter Zusatz immer neuen Wassers mit dem Centrifugiren fort, und zwar unter Innehaltung möglichst kühler Temperaturen, so wird die Flüssigkeit klar und das

schneeweisse Sediment ballt sich pulverförmig zusammen. Schliesslich, nach dem 6.—10. Centrifugiren, giebt die Flüssigkeit weder mit Ferrocyankalium und Essigsäure noch mit Phosphorwolframsäure die geringste Trübung, und die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass das Sediment aus absolut rein und glatt isolirten Köpfen von Samenzellen besteht. Man kann in dieser Weise viele Gramm solcher Köpfe sammeln, die unter Alkohol aufbewahrt wie ein anorganisches, schweres, schneeweisses Pulver, wie Baryumsulfat oder Calciumoxalat, aussehen."

3. Zusammensetzung der Zwischenzellenflüssigkeit.

Die am 3. December 1892 einem lebenden Lachs entnommene Milch ist dünnflüssig, homogen, schön weiss, mit einem minimalen Stich ins Röthliche. Durch rasches Abcentrifugiren wird eine völlig klare, farblose, wasserhelle, stark alkalisch reagirende Flüssigkeit gewonnen, deren Menge 21 ccm beträgt. Ein Paar beim Abgiessen mitgekommene Spermazellen werden leicht durch reinstes Filterpapier abfiltrirt. Das völlig klare Filtrat ist frei von jedem Formbestandtheil.

Ferrocyankalium bringt in der Flüssigkeit nach dem Ansäuern mit etwas Essigsäure nur eine ganz schwache Opalescenz hervor; erst nach 24 Stunden setzen sich ein Paar geringe Flöckchen ab. Das Filtrat von den letzteren zeigt nach Zusatz von Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure absolut keine Trübung. Die Spermaflüssigkeit enthält daher nur Spuren von Eiweiss, dagegen kein Pepton und keine Basen; auch ist sie, bis auf zweifelhafte Spuren, frei von Eisen, Erdalkalien und Phosphorsäure. Sie bleibt nach Zusatz von Salzsäure sowie von Salzsäure und 2 Volum Alkohol völlig klar, was die Abwesenheit von Nucleïnsäure beweist.

Von der Flüssigkeit hinterlassen nach dem Eindampfen und Trocknen im Luftbade 9,7258 g einen Rückstand von 0,0756 g = 0,78 Proc.

Beim Einäschern hinterbleiben 0,0629 Asche, welche 0,0885 AgCl = 0,0219 Cl, 0,0118 $BaSO_4$ = 0,0050 H_2SO_4 und 0,0418 Kaliumplatinchlorid = 0,0067 K giebt.

Es enthalten 100 Theile der Asche:

NaCl	51,0
KCl	8,2
K_2SO_4	14,0
Na_2CO_3	26,8
	100,00

In der Flüssigkeit selbst finden sich:

Organische Stoffe	0,13 Proc.
Anorganische Salze	0,65 "

Die Milch von einem zweiten ebenfalls lebenden Lachs hat die gleiche Beschaffenheit und wird an demselben Tage centrifugirt wie die vom ersten Lachs. Auch die Flüssigkeit, deren Menge 15 ccm beträgt, ist genau von der klaren, wasserhellen Beschaffenheit wie jene und enthält ausser Spuren von Eiweiss und Schwefelsäure keine anderen, direct nachweisbaren Bestandtheile.

Von der Flüssigkeit geben 4,3382 g einen Trockenrückstand von 0,0409 g = 0,94 Proc.

Beim Verbrennen des letzteren hinterbleiben 0,0327 Asche, welche 0,0034 K, 0,0127 Na und 0,0009 H_2SO_4 giebt; der Rest besteht aus Cl und CO_2.

Die Asche hat demnach folgende Zusammensetzung:

$NaCl + Na_2CO_3$	79,6 Proc.
KCl	15,6 =
K_2SO_4	4,8 =

Es finden sich in der Flüssigkeit:

Organische Stoffe	0,19 Proc.
Anorganische Salze . . .	0,75 =

Nach dieser Zusammensetzung kann die Bedeutung dieses Bestandtheiles des Spermas nicht im Mindesten zweifelhaft sein. Es handelt sich um eine, der physiologischen Kochsalzlösung analoge Flüssigkeit, welche lediglich dazu bestimmt ist, den Spermatozoen die für ihre Entleerung erforderliche Beweglichkeit zu ertheilen, ohne sie im Mindesten zu schädigen, was durch die isotonische Beschaffenheit dieser Flüssigkeit erreicht ist.

4. Bestandtheile der Schwänze der Samenzellen.

„Aus den ersten, in der oben angegebenen Weise durch Behandeln der Samenzellen mit Wasser und Abcentrifugiren gewonnenen Flüssigkeiten lassen sich die gewebsbildenden Substanzen der Schwänze am besten durch überschüssiges Ammoniumacetat und nachherigen Zusatz einiger Tropfen Salzsäure vollständig ausfällen. Säuren allein bringen nur eine Trübung hervor. Der entstehende, reichliche, weissliche Niederschlag zeigt sich unter dem Mikroskop als homogene, amorphe Schollen, ohne Andeutung heterogener, fettartiger Theilchen: hier und da sieht man noch spärliche und vereinzelte Köpfe. Diese ursprüngliche, in Wasser so leicht quellbare Substanz, einmal durch Essigsäure ausgefällt, ist in überschüssiger verdünnter Essigsäure oder Salzsäure von 0,1—0,2 Proc. völlig unlöslich. Das Filtrat von diesem Niederschlage giebt mit Ferrocyankalium und auch mit Phosphorwolframsäure keine Trübung.“

„Behandelt man dann die Bestandtheile der Schwänze mit warmem Alkohol, so gehen auffallende Mengen von Stoffen in das Extract über. Langsam bei gelinder Wärme verdunstet, zeigt der Rückstand eine theils salbenartige, theils ölige Beschaffenheit und löst sich leicht und klar schon in wenig Aether bis auf wenige Krümel, die sich als in Wasser leicht lösliche Salze erwiesen. Nichts deutet auf die Anwesenheit von Stoffen aus der Cerebringruppe hin, welche der Mehrzahl nach in Aether schwer löslich, in Wasser nur quellbar sind."

Der mit Alkohol und Aether erschöpfte Rückstand besteht aus einem Eiweissstoff. Zur Darstellung jenes Niederschlages für die Ermittelung seiner quantitativen Zusammensetzung diente das Sperma im November und December gefangener Lachse, welches frei von Testikelgewebe ist. Es wurde zunächst mit viel Glaubersalzlösung von 7 Proc. gut abcentrifugirt und dann in der angegebenen Weise mit Wasser behandelt. Die aus der wässrigen Centrifugenflüssigkeit durch Ammoniumacetat und wenig Salzsäure ausgefällte Substanz, die vor der weiteren Verarbeitung in Alkohol aufbewahrt worden war und eine gelbliche Färbung angenommen hatte, wurde 4 mal mit Alkohol-Aether ohne Erhitzen digerirt. Der 4. Auszug gab nur eine kaum wägbare Spur von Rückstand.

Die in dieser Weise mit Alkohol-Aether erschöpfte Substanz wird mit viel Wasser behandelt, dann mit Alkohol entwässert und mit Aether gewaschen. Das Trocknen wurde im Wasserstoffstrom bei 80—90° vorgenommen. Die Elementaranalyse, bei welcher der N volumetrisch, der S nach Carius bestimmt wurden, ergab folgende Zahlen:

C	51,85
H	7,10
N	14,89 und 14,99
S	1,37

Diese Werthe schliessen sich ganz und gar denen anderer Eiweissstoffe an, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese Substanz nur aus Eiweiss besteht. Sie geht bei der angegebenen Behandlung der Samenzellen im gelösten Zustande in das Wasser über, kann aber nicht einfach durch Säuren ausgefällt werden. Erst auf Zusatz von Ammoniumacetat entsteht in der mit Salzsäure oder Essigsäure angesäuerten Flüssigkeit eine Fällung und beim Kochen ein Coagulum. Dieses löst sich in Kalilauge selbst beim Erwärmen sehr schwer. Die gequollenen Stücke wie auch der gelöste Antheil geben die Biuretreaction.

Die vereinigten Alkohol- und Aetherauszüge wurden langsam bei 40° abgedunstet und der Rückstand dann wieder in heissem Alkohol

gelöst. Zwei Portionen dieser Lösung dienten zur Feststellung der Menge des Trockenextracts, eine dritte zur Phosphorbestimmung für die Ermittelung des Lecithingehalts.

Die Gesammtmenge des in der angegebenen Weise extrahirten und getrockneten Eiweisses betrug 0,8528 g, die des zugehörigen Alkohol-Aetherextracts 1,1825 g, die Summe beider giebt 2,0353 g des trockenen Niederschlages. In dem ganzen Aetherextract fanden sich 0,0573 g P_2O_5, welcher 0,6480 g Oelsäure-Lecithin entsprechen.

Das Alkohol-Aetherextract besteht demnach aus:

Lecithin	54,80 Proc.
Fett	45,20 =

Die Zusammensetzung des durch Fällen der von den Köpfen abcentrifugirten wässrigen Flüssigkeit mit Ammoniumacetat und Salzsäure erhaltenen, aus den Hauptbestandtheilen der Spermatozoenschwänze bestehenden Niederschlages ist nach diesen Bestimmungen die folgende:

Eiweissstoffe	41,90 Proc.
Lecithin	31,83 =
Fette, Cholesterin	26,27 =

Die Fette bestehen aus Fettsäuren, die sich in der abcentrifugirten, wässrigen, stark alkalisch reagirenden Flüssigkeit in Form von Seifen finden.

Es wurde auch das Aetherextract der ganzen Spermatozoen auf seine Zusammensetzung untersucht.

Bei Sperma A vom November 1891 wurden die Spermatozoen von der Zwischenflüssigkeit ohne Zusatz von Glaubersalzlösung abcentrifugirt, erst 6 mal mit viel warmem Alkohol extrahirt, dann mit Aether gewaschen und zuletzt nochmals mit Alkohol stundenlang warm digerirt. Der extrahirte, schneeweisse, kreidige Rückstand beträgt lufttrocken 7,10 g, die Gesammtmenge des in Aether löslichen Antheils des Alkohol-Aetherextracts 1,0386 g. Die lufttrockene Substanz kann als trocken angesehen werden, weil sie vorher mit warmem Alkohol entwässert war. Die ursprünglichen Spermatozoen, deren Gewicht zu 7,10 + 1,0386 = 8,1386 g angenommen werden muss, geben hiernach, trocken berechnet, 12,76 Proc. Aetherextract. Letzteres wurde im Vacuum getrocknet; dabei färbte es sich, wohl infolge der Zersetzung des Lecithins, dunkelbraun und löste sich in Aether nur noch theilweise.

1. 0,3520 des getrockneten Aetherextractes geben 0,0245 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0157 P_2O_5, entsprechend 0,1774 Oelsäure-Lecithin = 50,40 Proc.

2. 0,3346 Extract geben nach dem Verseifen durch alkoholische Kalilösung 0,0452 Cholesterin = 13,50 Proc.

Das gesammte Alkoholätherextract gab blos 0,006 g in Alkohol löslicher, in Aether und Wasser dagegen unlöslicher Substanz, was auf die Abwesenheit von Cerebrin hindeutet.

Sperma B, vom November 1891, wurde mit Glaubersalzlösung von 9—10 Proc. centrifugirt. Die Centrifugenflüssigkeit enthält aber abgefallene Schwänze; die Spermatozoen sind also nicht ganz intact. Sie wurden wie die vorigen mit Alkohol und Aether gut extrahirt.

Der in Aether lösliche Antheil des Extracts wiegt 0,6790 g; der extrahirte und dann mit kaltem Wasser gewaschene Rückstand beträgt trocken 4,9 g und entspricht etwa 5,71 g nicht mit Wasser behandelter Substanz. Diese Spermatozoen geben demnach 10,6 Proc. Aetherextract.

0,3610 trockenes Aetherextract geben nach dem Verseifen 0,0540 Cholesterin = 14,96 Proc.

Das Aetherextract der ganzen Spermatozoen enthält demnach:

Lecithin	50,40 Proc.
Cholesterin	14,23 „
Fette	35,37 „

Ob die durch Verseifen erhaltene, als Cholesterin aufgeführte Substanz nicht auch Cetylalkohol enthält, konnte wegen der geringen Mengen des Materials nicht untersucht werden. Cerebrin scheint in dem Extract zu fehlen. Auffallend ist der Reichthum der Schwänze an Lecithin. Sie scheinen eine ähnliche Zusammensetzung zu haben wie die graue Substanz des Nervensystems. In einem Briefe des Autors an W. His heisst es: „Je mehr ich mich mit den Schwänzen abgebe, desto wahrscheinlicher wird es mir, dass wir hier im Wesentlichen den chemischen Typus der marklosen Nerven, d. h. der Axencylinder, vor uns haben.“

5. Zusammensetzung der Köpfe der Samenzellen.

Die Art der **Isolirung der Köpfe** durch Behandeln der Samenzellen mit Wasser ist bereits oben (S. 127 u. 128) beschrieben worden. Es ist nur noch hinzuzufügen, dass für diese Untersuchungen das reife, in der Zeit von Mitte November bis Mitte December aus dem Vas deferens ausgedrückte Sperma lebender oder erst seit ganz kurzer Zeit getödteter Lachse verwendet wurde. Das vorherige Centrifugiren der Samenzellen mit Glaubersalzlösung von 9—10 Proc. ist für den vorliegenden Zweck überflüssig und wurde meist unterlassen. Das Behandeln mit Wasser wurde so lange fortgesetzt, bis die abcentrifugirte Flüssigkeit ganz klar war und weder mit Ferrocyankalium

noch mit Phosphorwolframsäure selbst nach 24stündigem Stehen eine Trübung gab.

Die in dieser Weise von den Schwänzen befreiten Köpfe wurden erst mit 600—700 ccm Alkohol bei einer Temperatur von 60—70° stundenlang digerirt und dann auf dem Bunsenfilter mit Aether gut gewaschen. Diese Operation wurde in der Regel 6 mal wiederholt. Die letzte alkoholisch-ätherische Waschflüssigkeit hinterliess beim Verdunsten nur Spuren von festem Rückstand.

Der Alkohol und der Aether wurden vorher frisch destillirt, und die angewandten Filter vor dem Gebrauch gut mit heissem Alkohol ausgewaschen, so dass eine Verunreinigung des alkoholisch-ätherischen Extractes ausgeschlossen blieb.

Die mit Alkohol und Aether erschöpften Köpfe, welche eine schneeweisse Masse bilden, werden durch Stehen bei gelinder Wärme vom Alkohol und Aether befreit, eine Portion im warmen Vacuum oder im Luftbad bis zum constanten Gewicht getrocknet und die Hauptmasse in gut verschlossenen Gefässen im lufttrockenen Zustande für die Protamin- und Phosphorbestimmung aufbewahrt.

Es wurden aus folgenden Spermasorten die Köpfe isolirt und untersucht:

1. Köpfe Hh; aus Sperma von sehr reifen Lachshoden, vom November 1890.

2. Köpfe Ii + Aa + Bb. Von drei Portionen Sperma aus Sekret und Hoden vom November und December 1890.

3. Köpfe „2.—5. December 1891." Aus dem Vas deferens ausgedrücktes Sperma.

4. Köpfe Ll. Spermasekret vom 25. November 1891.

5. „Köpfe I." Sperma von 1892.

6. „Köpfe II." Sperma von 1893.

7. „Köpfe III." Sperma verarbeitet im Frühling 1894.

Die **Untersuchung der Alkohol-Aetherextracte** geschah in der Weise, dass die klar filtrirte oder centrifugirte Flüssigkeit langsam verdunstet und der Rückstand im Luftbad bis zum constanten Gewicht getrocknet wurde. In zwei Fällen wurde der Phosphorgehalt bestimmt und daraus, wie bei der Untersuchung der Schwänze, die Lecithinmenge berechnet. Bemerkenswerth ist, dass die gelblichen, öligen Extractmassen einen eigenthümlich stechenden, Augen und Nase reizenden, senfölartigen, mit Acrolein nicht identischen Geruch hatten.

1. Köpfe Hh. Auf 31,83 g der fett- und lecithinfreien Köpfe, trocken berechnet, werden im Ganzen 0,3500 g Aetherextract erhalten, also 1,10 Proc.

2. Köpfe Ii + Aa + Bb. Die Gesammtmenge des Aetherextractes, welche 20,0686 g der reinen trockenen Köpfe entspricht, beträgt 0,2700 g, also 1,33 Proc. Die P-Bestimmung ergiebt in dem Gesammtextract 0,0048 P_2O_5, woraus sich 0,0542 g Lecithin berechnen, = 20,07 Proc. des Extractes.

3. Köpfe „2.—5. Dec." Es wurden auf 3,9829 trockener Köpfe 0,1020 Extract erhalten, also 2,56 Proc.

4. Köpfe II. Die Gesammtmenge des Alkoholätherextractes auf 10,1368 g trockener Köpfe beträgt 0,0755 g = 0,74 Proc.; sie enthält 0,0028 g P_2O_5, entsprechend 0,0316 g Lecithin, also 41,8 Proc. der Extractmenge.

5. Köpfe III. Auf 10,3032 g Köpfe gefunden 0,1240 g Alkoholätherextract = 1,23 Proc.

Auf 100 Theile der mit Alkohol und Aether extrahirten, wasserfreien Köpfe wurden also nur gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	
Alkoholätherextract	1,10	1,33	2,56	0,74	1,23	Theile.

Die geringen Mengen in den reinen, isolirten Köpfen enthaltener, in Alkoholäther löslicher Stoffe bilden einen äusserst prägnanten Gegensatz zu dem Reichthum der Schwänze an diesen Stoffen. Diese Thatsache beweist in schlagender Weise, dass das Alkohol-Aetherextract des Lachsspermas bis auf ganz geringe Mengen von Fettsäuren den Schwänzen angehört. In einem Falle gab das alkoholisch-ätherische Extract der Köpfe mit Soda und Salpeter verbrannt keine Phosphorsäure, war also lecithinfrei. Das Lecithin findet sich daher ausschliesslich in den Schwänzen. Die 1874 gemachte Angabe[1]), dass der Schwanz der Samenzelle phosphorfrei ist, muss demnach jetzt so formulirt werden, dass er keinen Phosphor in Form von Nucleïnsäure, sondern nur solchen in Form von Lecithin enthält.

Die **Protaminbestimmung** geschah durch Ausziehen der fett- und lecithinfreien, lufttrockenen Köpfe mit Salzsäure von 0,25 und 0,50 Proc. bei niederen Temperaturen und Fällen des Protamins mit Platinchlorid. Der Niederschlag von Protaminplatinchlorid wurde auf dem Filter gesammelt, ausgewaschen, getrocknet und gewogen. In dem Filtrat von dem Platinniederschlag bleibt keine nachweisbare Menge Protamin und überhaupt keine organische Base zurück. Das Verfahren im einzelnen war folgendes. Die Köpfe werden in einer Reibschale mit der verdünnten Salzsäure übergossen und sorgfältig zerrührt und zerrieben. Die Reibschale war gekühlt und die Temperatur der Masse stieg nicht über 2—3° C. Dann wurde die Mischung in die Centrifugencylinder gebracht und diese vor und nach dem Centrifugiren in Eis gestellt. Die Extraction wurde drei Mal vorgenommen,

1) Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere, a. a. O. S. 185 u. 188.

zuerst mit 90—150 ccm Salzsäure von 0,5 Proc., die beiden letzten Male in der Regel mit einer Säure von 0,25 Proc., deren Menge bei jeder Extraction meist die gleiche, und nur zuweilen eine geringere war als beim ersten Mal. Die abcentrifugirte Flüssigkeit von der dritten Extraction blieb auf Zusatz von Ferrocyankalium und von Phosphorwolframsäure entweder völlig klar oder zeigte nur eine Spur Opalescenz.

In den meisten Fällen wurde nur eine kurze Zeit, etwa 1/4 Stunde, centrifugirt, um eine Zersetzung der Köpfe zu vermeiden, die Flüssigkeit dann nochmals für eine Stunde auf die Centrifuge gebracht, wobei sie völlig klar wurde, indem sie noch eine Spur Sediment absetzte. Anfangs missglückte die Protaminbestimmung in einzelnen Fällen, weil die Köpfe eine zähe, kautschukartige Beschaffenheit annahmen und sich nicht vollständig extrahiren liessen. Dies konnte durch Zerreiben der Masse in den Centrifugencylindern, während sie in Eis standen, mittelst eines dicken, zugespitzten Glasstabes vermieden werden.

Die nachstehend zusammengestellten Protaminbestimmungen verliefen ohne irgend welchen Verlust an Lösung oder Substanz. Der Berechnung der Protaminmenge wurde die Formel $C_{16}H_{28}N_9O_2$, 2HCl, $PtCl_4 + 1^1/_2H_2O$ zu Grunde gelegt. Die gefundene Gewichtsmenge des Platindoppelsalzes mit 0,464 multiplicirt giebt die des Protamins. Die lufttrocken angewendeten Köpfe sind auf Trockensubstanz berechnet.

Protaminbestimmungen.

	Substanz (Köpfe)	Protamin-platinchlorid	Protamin berechnet	Protamin in Proc.	Platin-Proc. im Protamin-platinchlorid	Bezeichnung der Köpfe
1.	1,7485	0,7037	0,3265	18,67	23,69	Hh.
2.	2,1882	0,8761	0,4065	18,57	23,95	Hh.
3.	1,8675	0,8089	0,3753	20,09	23,91	Ii + Aa + Bb.
4.	2,1724	0,9387	0,4355	20,05	24,05	Ii + Aa + Bb.
5.	0,6074	0,2675	0,1241	20,43	—	„2.—5. Dec. 1891.“
6.	0,6470	0,2834	0,1315	20,32	24,04	„2.—5. Dec. 1891.“
7.	1,0563	0,4597	0,2133	20,19	24,11	Ll.
8.	1,0583	0,4556	0,2114	19,97	24,16	Ll.
	Im Mittel	—	—	**19,78**	**23,98**	

Die Resultate dieser Bestimmungen finden weiter unten ihre Verwerthung. Wir wenden uns jetzt dem zweiten Hauptbestandtheil der Köpfe, der Nucleïnsäure, und zwar zunächst dem Phosphor als Componenten der letzteren zu.

Die nachstehenden **Phosphorbestimmungen**, sowohl in den bloss entfetteten, als auch in den behufs der Protaminbestimmungen

mit Salzsäure behandelten Köpfen sollten zunächst die Grundlage für die Entscheidung der Frage liefern, ob in den letzteren aller Phosphor in Form von Nucleïnsäure enthalten ist. Es hat sich dies in der That als zutreffend erwiesen, wie weiter unten dargethan werden wird. Daher giebt der Phosphorgehalt unmittelbar Aufschluss über die in den Köpfen enthaltene Menge der Nucleïnsäure, und gestattet mittelbar auch die Beurtheilung der Quantität der übrigen Bestandtheile. Die Ausführung der Phosphorbestimmungen erfolgte in der bei der Analyse der Nucleïnsäure angegebenen Weise.

In den bloss mit Alkohol und Aether extrahirten und im Vacuum bei 70° oder im Luftbad bei 100° bis zum constanten Gewicht getrockneten Köpfen wurden folgende, als P_2O_5 berechnete, Phosphormengen gefunden:

1. Köpfe Hh. 0,6608 Substanz geben 0,1417 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0906 P_2O_5 = 13,71 Proc.
2. Köpfe Hh. 0,6290 Substanz geben 0,1347 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0861 P_2O_5 = 13,68 Proc.
3. Köpfe Hh. 0,4962 Substanz geben 0,1027 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0657 P_2O_5 = 13,24 Proc.
4. Köpfe „2.—5. Dec." 0,5574 Substanz geben 0,1136 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0727 P_2O_5 = 13,04 Proc.
5. Köpfe „2.—5. Dec." 0,4990 Substanz geben 0,1044 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0668 P_2O_5 = 13,38 Proc.

Aus den fett- und lecithinfreien, trockenen Köpfen wurde also erhalten:

	1.	2.	3.	4.	5.	Mittel
P_2O_5	13,71	13,68	13,24	13,04	13,38	13,41

Nimmt man zunächst an, dass in diesen, von Lecithin befreiten Köpfen aller Phosphor in Form von Nucleïnsäure vorkommt, und legt man der Berechnung die für letztere gefundene Formel



$$C_{40}H_{54}N_{14}O_{17},\ 2P_2O_5$$

mit 22,08 Proc. P_2O_5 zu Grunde, so ergiebt sich, dass **die Nucleïnsäuremenge der Köpfe 60,73 Proc.** beträgt. Dazu kommen 19,78 Proc. Protamin, so dass damit bereits 81 Proc. der Bestandtheile festgestellt wären, falls die Annahme hinsichtlich des Phosphors sich als zutreffend erweist.

Es fragt sich nun weiter, was ausser dem Protamin in den Säureauszug übergeht. Für diese Untersuchung wurden die Filtrate von dem Protaminplatinchlorid-Niederschlag durch Schwefelwasserstoff und mehrmaliges Eindampfen auf dem Wasserbade vom Platin befreit. Die concentrirten klaren, gelblichen Flüssigkeiten geben mit Platinchlorid auch nach Zusatz von Alkohol keinen Niederschlag

mehr, sind also protaminfrei Ebensowenig bringen Phosphorwolframsäure, ammoniakalische Silberlösung und das Nessler'sche Reagens Trübung oder Färbung hervor, was die Abwesenheit von Erdalkalien beweist. Nur Kalk, sonst aber keine anderen Erdalkalien, und in nicht unerheblichen Mengen Schwefelsäure lassen sich direct nachweisen.

Es wurde zuerst der Trockenrückstand bestimmt, der zuweilen wegen eines Gehaltes an Chlorcalcium trotz des Erhitzens im Luftbade seine Feuchtigkeit nicht vollständig abgab, die Masse dann verbrannt und geglüht und in der Asche das Calcium und die Phosphorsäure bestimmt. Die Schwefelsäure, die sich als Gyps vorfinden musste, ist nicht besonders berücksichtigt, weil das Sperma, wie oben (S. 132) angegeben ist, in einzelnen Fällen vor der Isolirung der Köpfe mit Glaubersalzlösung gewaschen war.

Es wurden gefunden in Procenten der entfetteten, für die Protaminbestimmung verwendeten Köpfe:

	Hh.	Ii	„2.—5. Dec.“	Ll.	Mittel.
Trockenrückstand	2,44	1,80	2,24	3,65	2,53 Proc.
Glührückstand . .	1,83	1,26	1,83	1,56	1,62 =

Verbrannt und verflüchtigt sind demnach, einschliesslich der Feuchtigkeit des Chlorcalcium, 0,9 Proc.

Die Asche gab, ebenfalls auf 100 Theile der Köpfe berechnet:

	Hh.	Hh.	Hh.	Ii + Aa	Ii + Aa	2.—5. Dec.	Ll.	Mittel.
Ca	0,32	0,22	0,28	0,17	—	0,14	—	0,23
P_2O_5	0,05	—	—	0,05	0,06	0,03	0,07	0,05

Der Rest der Asche bestand anscheinend aus Gyps. Kalium und Natrium kommen nicht in Betracht, weil sie bei der Isolirung der Köpfe ausgelaugt werden. Selbst wenn die 0,05 Proc. Phosphorsäure nicht als Phosphat in den Köpfen enthalten waren, sondern vollständig der Nucleïnsäure entstammten, so würde die Menge der letzteren, die in die Salzsäure übergegangen ist, doch kaum mehr als 0,2 Proc. der Köpfe oder 0,3 Proc. der gesammten Nucleïnsäure betragen. Neben dem Protamin werden also durch die Salzsäure von 0,5 Proc. aus den Köpfen nur 2—3 Proc. anderer Bestandtheile ausgezogen.

Es wurden auch die Säureauszüge des für die Nucleïnsäuredarstellung verwendeten Spermas (vgl. S. 112) untersucht. Die Ausfällung des Protamins durch Platinchlorid, die Entfernung des überschüssigen Platins durch Schwefelwasserstoff erfolgten in der angegebenen Weise.

Auf Zusatz von Ammoniak zu der eingeengten, platinfreien Flüssigkeit entstand ein aus Erdphosphaten bestehender Niederschlag; 40,36 g trockenes Sperma gaben in dieser Form 0,0116 P_2O_5 = 0,03 Proc.

Das Filtrat von den Erdphosphaten hinterlässt nach dem Eindampfen und Trocknen 0,4056 g = 1,0 Proc. Rückstand in Form einer hygroskopischen Masse (Chlorcalcium).

Der dritte und vierte Auszug hinterliessen nach der gleichen Behandlung zusammen 0,1290 g = 0,32 Proc. Rückstand. Während aber die beiden ersten, von Protamin und überschüssigem Platin befreiten Auszüge auf Zusatz ammoniakalischer Silberlösung völlig klar blieben, entstand in diesen ein Niederschlag einer Silberverbindung, deren Gewicht 0,210 g betrug. Ob dieser Niederschlag Xanthinkörper oder andere, diesen ähnliche Stoffe, enthielt, ist nicht untersucht worden. Die Menge derselben wird aber 0,2 Proc. des Spermas nicht überstiegen haben. Nimmt man an, dass das Calcium in diesen vier Auszügen, welche 1,23 Proc. Rückstand gaben, wie in denen der Köpfe, 0,23 Proc. des Spermas ausmachte und dass davon 0,03 Proc. an Phosphorsäure gebunden waren, so hatte das Sperma im Ganzen an die Salzsäure ausser dem Protamin abgegeben:

Calcium	0,20
Calciumphosphat	0,09
Im Silberniederschlag . .	0,20
Andere Stoffe	0,74
	1,23

Also auch bei so energischem Ausziehen des Spermas mit Salzsäure, dass in diese von der Zersetzung der Nucleïnsäure stammende, durch ammoniakalische Silberlösung fällbare Körper übergehen, übersteigt die Gesammtmenge der extrahirten Stoffe nur wenig 1 Proc. des trockenen, fett- und lecithinfreien Spermas. Da das letztere vor dem Ausziehen mit Alkohol und Aether mit Wasser behandelt war (vgl. S. 111), so stimmt es wohl im Wesentlichen mit den Köpfen überein.

Die Thatsache, dass aus den isolirten Köpfen durch verdünnte Salzsäure neben dem Protamin nur wenig andere, organische und unorganische Stoffe ausgezogen werden, findet ihre volle Bestätigung, wenn man die Menge dieser Stoffe, mit Einschluss des Protamins, aus dem Phosphorgehalte der blos entfetteten Köpfe einerseits und des mit Salzsäure extrahirten Rückstandes andererseits berechnet.

Nach dem Ausziehen mit Salzsäure wurden die Spermatozoenköpfe erst mit Wasser und dann mit Alkohol gut ausgewaschen. Das Trocknen erfolgte im Luftbad oder im Luftstrom bei 70—75°, die Phosphorbestimmung in der früher angegebenen Weise. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

	Substanz	$Mg_2P_2O_7$	P_2O_5	P_2O_5 Proc.	
1.	0,2295	0,0617	0,0394	17,16	Köpfe „2.—5. Dec."
2.	0,3595	0,0980	0,0626	17,41	Köpfe „2.—5. Dec."
3.	0,3646	0,0972	0,0621	17,03	Köpfe Ll.
4.	0,5148	0,1420	0,0908	17,63	Köpfe I und II.
	Im Mittel	—	—	17,30	

Die ursprünglichen, bloss entfetteten Köpfe enthalten im Mittel 13,41 Proc. P_2O_5, davon waren 0,05 Proc. in die Salzsäureauszüge übergegangen (vgl. S. 137). Aus diesen Zahlen berechnet sich die Menge des Rückstandes nach der Salzsäurebehandlung zu 13,41: (17,30 + 0,05) = 77,28 Proc. Extrahirt sind demnach 22,72 Proc., davon 19,78 Proc. Protamin und 2,94 Proc. andere Stoffe. Ueber die Natur der letzteren haben die oben (S. 137 u. 138) mitgetheilten Untersuchungen Aufschluss gegeben. An Stoffen, die neben dem Protamin in die Salzsäure übergehen, waren dort 2,53 Proc. gefunden worden, hier hat die Berechnung 2,94 Proc. ergeben. Die Uebereinstimmung ist also eine vollkommene.

Unter der Voraussetzung, dass die Gesammtmenge des Phosphors in Form von Nucleïnsäure in den Köpfen enthalten ist, berechnete sich der Gehalt der letzteren an dieser Säure zu 60,73 Proc. (vgl. S. 136). Falls jene 0,05 Proc. P_2O_5, welche in den Salzsäureauszug übergehen, nicht der Nucleïnsäure entstammen, so reducirt sich dieser Gehalt auf 60,50 Proc.

Nach diesen vorläufigen Ergebnissen gelangen wir über die Zusammensetzung der Köpfe zu der folgenden Uebersicht:

Nucleïnsäure	60,50 Proc.
Protamin, mit HCl extrahirt	19,78 =
Andere Stoffe, mit HCl extrahirt . .	2,94 =
Noch unbekannter Rest	16,78 =
	100,00 Proc.

Die weiteren Untersuchungen betreffen zunächst die Frage, wie viel von dem im Sperma enthaltenen Phosphor, nach Entfernung des Lecithins, direct in Form von Nucleïnsäure gewonnen werden kann.

Für diese **Nucleïnsäurebestimmungen** wird eine Portion des für die Darstellung des Präparates F_7 (vgl. S. 119) bei wenig über 0° mit Alkohol und Salzsäure extrahirten Spermas verwendet.

Die Darstellung der Nucleïnsäure erfolgte in der früher angegebenen Weise, aber mit besonderer Vorsicht, um jeden Verlust durch Verspritzen und durch Zersetzung zu vermeiden. Vor dem Zusatz der Natronlauge wurde diese, sowie alles übrige, in Schnee gut ge-

kühlt. Die Temperatur der alkalischen nucleïnsäurehaltigen Filtrate überstieg niemals 2,5° C. Die letzten Filtrate wurden 4—4½ Stunden nach dem Ansetzen mit Natronlauge gewonnen. Vor der Ausfällung der Nucleïnsäure mit Salzsäure und Alkohol wurden alle Flüssigkeiten nochmals gut gekühlt; auch das Abcentrifugiren der gefällten Nucleïnsäure geschah bei niederer Temperatur. Die Filtrate von der Nucleïnsäure sowie die alkalischen Waschwässer, welche später als 4 Stunden durchliefen, wurden, die letzteren nach vorheriger Uebersättigung mit Salzsäure, mit Ammoniak und Chlorbaryum versetzt und dann Alkohol hinzugefügt, um die letzten Spuren von Nucleïnsäure als Baryumverbindung zu fällen. In der letzteren, sowie in der auf dem Filter gesammelten Nucleïnsäure wurde dann die Phosphorsäure bestimmt. Das Verhältniss dieser Menge zu der, welche sich in dem mit Salzsäure extrahirten Sperma fand, bildet die Antwort auf die gestellte Frage.

Die Ausbeute an Nucleïnsäure war in diesem Versuche eine aussergewöhnlich grosse.

Diese Bestimmungen führten zu folgenden Resultaten:

0,5857 des blos mit Alkohol extrahirten und bis zum constanten Gewicht getrockneten Spermas gaben 0,1095 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0700 P_2O_5 = 11,95 Proc.

0,4525 des mit Salzsäure extrahirten, getrockneten Spermas geben 0,1151 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0736 P_2O_5 = 16,26 Proc.

11,076 des mit Salzsäure extrahirten, feuchten Spermas, entsprechend 4,2693 Trockenrückstand, geben in Form von dargestellter Nucleïnsäure 0,6361 P_2O_5; die durch $BaCl_2$ aus den Filtraten gefällte Nucleïnsäure giebt 0,0232 P_2O_5; zusammen also in Form von Nucleïnsäure erhalten 0,6593 P_2O_5 = 15,44 Proc. des trockenen mit Salzsäure ausgezogenen Spermas.

Von dem gesammten, nach der Behandlung mit Salzsäure im Sperma enthaltenen Phosphor konnten daher (15,44 : 16,26) 100 = rund 95 Proc. in Form von Nucleïnsäure gewonnen werden. Dass auch der Rest von 5 Proc. Phosphor in den Köpfen in derselben Form enthalten ist, geht aus den Resultaten der weiter unten aufgeführten Untersuchungen mit vollster Sicherheit hervor.

Für eine andere derartige Bestimmung wurde das Sperma „von der III. Spermaportion“ 4—5 mal sehr gut, jedesmal unter stundenlanger heisser Digestion mit viel Alkohol bei 60—70° extrahirt, auf dem Bunsenfilter ausgewaschen und darauf bei 4—8° C. 6 mal mit Salzsäure von 0,5 Proc. behandelt. Im sechsten Salzsäureauszug entsteht auf Zusatz von Natriumacetat und Ferrocyankalium eine ganz schwache Trübung. Der mit Alkohol ausgewaschene Rückstand ent-

hält nur unwägbare Spuren von Salzsäure. Die Darstellung der Nucleïnsäure erfolgte bei niederer Temperatur mit den gleichen Vorsichtsmaassregeln wie bei der vorigen Bestimmung.

1. 0,6858 des trockenen, lecithinfreien Spermas geben 0,1270 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0812 P_2O_5 = 11,84 Proc.

2. 0,4884 des mit Salzsäure extrahirten, trockenen Spermas geben 0,1265 $Mg_2P_2O_7$ = 0,0809 P_2O_5 = 16,56 Proc.

3. 6,5150 der mit Salzsäure extrahirten, feuchten Substanz, entsprechend 2,4105 trockener liefern 1,6380 trockene Nucleïnsäure.

4. 0,3340 dieser Nucleïnsäure geben 0,1086 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0694 P_2O_5 = 20,77 Proc.

5. Aus den Filtraten von der Nucleïnsäure und aus den Waschwässern von 2,4105 Sperma werden in der oben (S. 140) angegebenen Weise durch NH_3 und $BaCl_2$ 0,0199 P_2O_5 gefällt.

Aus 2,4105 g des mit Salzsäure extrahirten Spermas wurden nach diesen Bestimmungen erhalten:

P_2O_5, direct bestimmt	0,3992 g
P_2O_5, als Nucleïnsäure	0,3601 g.

Es sind darnach (0,3601 : 0,3992) 100 = 90,20 Proc. des gesammten Phosphors als Nucleïnsäure bestimmt.

In dem Filtrat von der Nucleïnsäure, aus dem der Rest der letzteren durch Ammoniak und Chlorbaryum ausgefällt war, fand sich nach dem Eindampfen und Verbrennen mit Soda und Salpeter keine Spur von Phosphorsäure. „Daher rührt der geringere Werth (von dieser Bestimmung gegenüber der vorigen) nur von weniger vollständiger Lösung der Nucleïnsäure in der Natronlauge.“

Nach den Resultaten dieser Bestimmungen und auf Grund der weiter oben angegebenen Thatsache, dass nur Spuren von Phosphorsäure in Form von Phosphaten in den Salzsäureauszug übergehen, kann man mit Sicherheit annehmen, dass die Gesammtmenge des in dem lecithinfreien Sperma enthaltenen Phosphors, bis auf jene verschwindend kleine Menge, welche darin als Phosphat vorkommt, in Form von Nucleïnsäure enthalten ist.

In dem blos mit Alkohol extrahirten, anscheinend vorher mit Wasser abgeschlemmten Sperma (vgl. S. 111) fanden sich, wie angegeben, 11,95 Proc. und 11,84 Proc. P_2O_5. Davon gingen nach einer besonders vorgenommenen Bestimmung 0,03 Proc. in den Salzsäureauszug über, gehören also nicht zu der Nucleïnsäure. Von letzterer enthält das untersuchte Sperma demnach im ersten Versuch (11,92 : 22,08) 100 = 53,9 Proc., im zweiten (11,81 : 22,08) 100 = 53,4 Proc. In einem anderen Versuche gaben die mit Glaubersalzlösung von 9—10 Proc. isolirten, dann mit heissem Alkohol und mit Aether gut extra-

hirten und zuletzt mit viel kaltem Wasser gewaschenen und im Luftbade getrockneten Spermatozoen, in welchen das geronnene Schwanzeiweiss bei der Behandlung mit Wasser sicherlich intact geblieben war, 11,63 Proc. P_2O_5, was einem Gehalt von 52,7 Proc. Nucleïnsäure entspricht.

Aus dem Verhältniss zwischen dem Phosphorgehalt der Spermatozoen im letzteren Versuch und dem der isolirten Köpfe, der 13,41 Proc. beträgt (vgl. S. 136), folgt unmittelbar, dass von den Bestandtheilen der fett- und lecithinfreien Spermatozoen in runder Zahl

auf die Köpfe	87 Proc.
auf die Schwänze . .	13 =

kommen.

Ueber die Menge des Aetherextractes der intacten Spermatozoen liegt nur die eine, oben S. 131 mitgetheilte Bestimmung vor, nach der jene 12,76 Proc. betrug. Da Fett und Lecithin fast ausschliesslich den Schwänzen angehören, so lässt sich aus den vorstehenden Werthen berechnen, dass in den ursprünglichen, fett- und lecithinhaltigen Spermatozoen wenigstens annähernd

die Substanzen der Köpfe	76 Proc.
die der Schwänze	24 =

ausmachen.

Untersuchung des Restes der Spermabestandtheile. Wenn die Spermatozoenköpfe in der beschriebenen Weise erst mit Salzsäure und dann mit verdünnter Natronlauge behandelt werden, so hinterbleibt ein Rückstand, welcher die noch unbekannte, auf 16—17 Proc. der Köpfe berechnete Substanz bildet (vgl. S. 139). Ueber die Natur derselben liess sich aus den eigens für diesen Zweck ausgeführten Untersuchungen zunächst kein sicheres Urtheil gewinnen. Die Nucleïnsäure kam nicht weiter in Betracht, Eiweiss war nicht nachzuweisen, die Entfernung des Protamins durch Ausziehen mit Salzsäure konnte als gelungen angesehen werden, so erschien die Annahme gerechtfertigt, dass in den Köpfen eine eigenartige Substanz enthalten sein müsse, deren Isolirung in folgender Weise vorgenommen wurde. Die vorher gut mit Salzsäure von 0,25—0,5 Proc. extrahirten Köpfe wurden in der bei der Nucleïnsäuredarstellung angegebenen Weise in der Kälte mit schwacher Natronlauge behandelt. Der in der letzteren unlösliche Rückstand, dessen Menge gering ist, hat Anfangs eine durchscheinende, gequollene Beschaffenheit, die er nach mehrmaligem Auswaschen mit Wasser durch Abcentrifugiren allmählich verliert. Es setzt sich zuletzt ein festes, durchaus nicht mehr gequollenes, hellgraues, pulveriges Sediment ab, während die anfangs trüben und

dann opalescirenden, nucleïnsäurehaltigen Waschflüssigkeiten schliesslich völlig klar werden. Unter dem Mikroskop erscheint das Sediment zusammengesetzt aus blassen Klümpchen und Conglomeraten, in welchen stärker lichtbrechende Körner von unregelmässiger und ungleicher Form zerstreut vorkommen. Manche derselben sehen wie quallenförmige Hüllen oder Glocken aus.

„Die bei Anwesenheit der Schwänze ganz leichte Operation gelingt (bei den Köpfen) nur unter besonders günstigen Umständen, weil die Spermareste sich so fein zertheilen, dass die Centrifuge sie nicht mehr decantiren kann.“ Die Quellung ist in diesem Falle auch bei fortgesetztem Auswaschen mit Wasser nicht zu beseitigen und die Flüssigkeiten bleiben durch jene feinvertheilten Partikelchen der gequollenen Substanz andauernd trübe. Durch Zusatz von 0,1—0,2 Proc. Ammoniumacetat und 0,5—1,0 Proc. Ammoniumcarbonat zu Anfang des Auswaschens kann man in den meisten Fällen den Eintritt dieser Emulsionirung verhüten.

Bei Anwesenheit der Schwänze verhindert der reichlichere Eiweissgehalt derselben die zu starke Quellung und Zertheilung der Substanz, das Auswaschen geht daher leicht von Statten, und es konnten die von den Filtern abgeschwemmten Rückstände von den Nucleïnsäuredarstellungen aus Sperma mehrmals mit destillirtem Wasser centrifugirt und genauer untersucht werden. Die Substanz hat eine etwas gallertartig durchscheinende Beschaffenheit, wird aber auf Zusatz von ein paar Tropfen Essigsäure krümelig. An Alkoholäther giebt sie nur Spuren von Lecithin ab.

Die Phosphor- und Schwefelbestimmung dieser im Luftbade getrockneten Substanz gab folgende Zahlen:

1. 0,8414 geben 0,0064 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0041 P_2O_5 = 0,48 Proc.
2. 0,5300 geben 0,0042 $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,0027 P_2O_5 = 0,51 Proc.
3. 6,8490 geben 0,5780 $BaSO_4$, entsprechend 0,0793 S = 1,15 Proc.

Dem Phosphorgehalt von 0,50 Proc. im Mittel entsprechen 2,27 Proc. Nucleïnsäure. Der bedeutende Schwefelgehalt, der mit dem im Eiweiss der Schwänze gefundenen (vgl. S. 130) gut übereinstimmt, spricht unmittelbar dafür, dass diese Restsubstanz bis auf wenige Procente aus einem, im Wesentlichen wohl den Schwänzen entstammenden, Eiweisskörper besteht, der zu jener Kategorie der Albumine gehört, welche mit Kupfer erst nach dem Erhitzen mit Alkalien die Biuretreaction geben.

Von diesem bei der Nucleïnsäuredarstellung ungelöst gebliebenen Eiweiss unterscheidet sich die in der oben (S. 142) beschriebenen Weise

aus den Köpfen gewonnene Substanz sehr wesentlich, wie die nachstehenden, bei der Analyse erhaltenen Daten beweisen. Das Trocknen war im „Trockenkäfer" (vgl. S. 115) vorgenommen worden.

1. 0,1113 Substanz geben 0,1651 CO_2, entsprechend 0,0450 C = 40,43 Proc. und 0,0595 H_2O, entsprechend 0,0066 H = 5,93 Proc.

2. 0,1523 Substanz geben 0,2234 CO_2, entsprechend 0,0610 C = 40,05 Proc. und 0,0733 H_2O, entsprechend 0,0081 H = 5,31 Proc.

3. 0,1024 Substanz geben volumetrisch bestimmt 19,06 Proc. N.

4. 0,1109 Substanz geben volumetrisch bestimmt 19,07 Proc. N.

5. 0,0539 Substanz geben 0,0072 P_2O_5 = 13,35 Proc.

Es wurden also im Mittel gefunden:

C	40,24
H	5,62
N	19,06
P_2O_5	13,35

Diese Zahlen zeigen zunächst, dass die Substanz noch 60 Proc. Nucleïnsäure und ausserdem einen stickstoffreichen Körper enthält. Hinsichtlich der Natur des letzteren finden sich seitens des Autors mehrere, zum Theil briefliche Aeusserungen. Er ist geneigt, in den Köpfen eine besondere Innenraumsubstanz anzunehmen, die er Karyogen nennt und der er in Bezug auf ihren Stickstoffgehalt eine Stellung zwischen dem Eiweiss und den Xanthinkörpern anweist. Beim Behandeln mit Millon's Reagens blieb die beschriebene, direct dargestellte Substanz zuweilen völlig weiss und gab mit alkalischer Kupferlösung nur eine geringe Roth- oder Violettfärbung: sie ist „also kein Eiweiss". In anderen Fällen traten diese Reactionen deutlicher hervor, zuweilen anscheinend sogar recht stark. „Es ist bis dato noch sehr zweifelhaft", heisst es weiter wörtlich, „ob die Biuretreaction wirklich dem Karyogen angehört. Ich habe mehrere Sedimente, die in Chlornatrium schön quollen und die keine Millon'sche Reaction gaben, deren Biuretreaction auch beim Erwärmen sehr schwach, bei einem Präparat sogar nicht nachweisbar war."

So würde man hinsichtlich der Natur dieser Substanz über blosse Vermuthungen kaum hinauskommen, wenn nicht eine Reihe von Elementaranalysen der mit Salzsäure extrahirten Köpfe vorlägen, welche darüber ein klares Licht verbreiten. Die Elementaranalyse solcher Producte, wie es die mit Salzsäure extrahirten Spermatozoenköpfe sind, kann nur den Zweck haben, eine Orientirung darüber zu gewinnen, nach welcher Richtung weiter zu untersuchen ist. In diesem Falle aber giebt sie in überraschender Weise einen ganz directen Aufschluss über die Beschaffenheit der zweifelhaften Substanz und gestattet zu-

gleich die Zusammensetzung der Spermatozoenköpfe durch eine chemische Formel auszudrücken.

Der Rückstand nach der Extraction der Köpfe mit Salzsäure (vgl. S. 134 u. 135) wurde zur Entfernung der letzteren mit viel Alkohol digerirt und ausgewaschen und im trockenen Luftstrom bei 70—75° oder im „Trockenkäfer“ getrocknet. Doch enthält die Substanz noch ein wenig Chlorwasserstoff, meist nur Spuren.

a) Köpfe L1 (vgl. S. 133).

1. 0,02192 Substanz geben 0,3210 CO_2, entsprechend 0,0875 C = 39,92 Proc. und 0,0975 H_2O, entsprechend 0,0108 H = 4,92 Proc.

2. 0,2259 Substanz geben 0,3301 CO_2, entsprechend 0,0900 C = 39,84 Proc. und 0,1013 H_2O, entsprechend 0,0112 H = 4,95 Proc.

3. 0,3131 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0736 NH_3, entsprechend 0,0606 N = 19,35 Proc.

4. 0,1975 Substanz geben 0,0459 NH_3, entsprechend 0,0378 N 19,13 Proc.

b) Köpfe I und II zusammengemischt (vgl. S. 133).

5. 0,2394 Substanz geben 0,3497 CO_2, entsprechend 0,0954 C = 39,85 Proc. und 0,1035 H_2O, entsprechend 0,0115 H = 4,80 Proc.

6. 0,2677 Substanz geben 0,3906 CO_2, entsprechend 0,1065 C = 39,78 Proc. und 0,1156 H_2O, entsprechend 0,0128 H = 4,78 Proc.

7. 0,2362 Substanz geben volumetrisch bestimmt 18,82 Proc. N.

8. 0,2094 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0466 NH_3, entsprechend 0,0384 N = 18,34 Proc.

9. 0,2206 Substanz geben 0,0494 NH_3, entsprechend 0,0407 N = 18,44 Proc.

c) „Köpfe, kleine Portion.“

10. 0,2322 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0532 NH_3, entsprechend 0,0438 N = 18,86 Proc.

11. 0,3322 Substanz geben 0,0757 NH_3, entsprechend 0,0623 N = 18,75 Proc.

Die Zusammensetzung der Köpfe ist demnach:

	Ll.	Ll.	I u. II.	I u. II.	I u. II.	Kl. P.	Kl. P.	Mittel
C	39,92	39,84	39,85	39,78	—	—	—	39,85
H	4,92	4,95	4,80	4,78	—	—	—	4,86
N	19,35	19,13	18,82	18,34	18,44	18,86	18,75	18,81

Diese Köpfe gaben im Mittel 17,30 Proc. P_2O_5 (vgl. S. 139), welcher Menge ein Nucleïnsäuregehalt von 78,35 Proc. entspricht. In diesen 78,35 Theilen Nucleïnsäure sind enthalten 29,24 C, 3,28 H und 11,94 N. Zieht man diese Mengen von den gefundenen Procentzahlen ab, so bleiben für den Rest von 21,65 Theilen nucleïnsäurefreier Sub-

stanz 10,61 Theile C, 1,58 Theile H und 6,87 Theile N; das macht auf 100 Theile berechnet:

C	49,00
H	7,29
N	31,73

Diese Zusammensetzung hat also die gesuchte stickstoffreiche Substanz. Sie enthält auf 16 Atome C genau gerechnet 8,88 Atome N. Wenn man in den Analysen der Köpfe die Minima von 18,34 und 18,44 Proc. N, die wahrscheinlich auf Fehler beruhen, unberücksichtigt lässt, so ergiebt sich ein Gehalt von 18,98 Proc. N und es finden sich dann in der Substanz genau 9 Atome N auf 16 Atome C, wie in dem Protamin, so dass es keinem Zweifel unterliegen kann, dass der letzte, unbekannte Rest der Köpfe von dieser Base gebildet wird. — Die weitere Berechnung führt dann zu dem Resultat, dass diese mit Salzsäure extrahirten Spermatozoenköpfe, vielleicht geringe Mengen anderer Bestandtheile abgerechnet, aus Nucleïnsäure und Protamin bestehen, und zwar aus 11 Molecülen der ersteren und 10 Molecülen des letzteren, d. h., dass auf 10 Molecüle einfachen nucleïnsauren Protamins 1 Molecül freier Nucleïnsäure kommt. Die Substanz ist wahrscheinlich nicht ganz frei von Eiweiss, doch kann die Menge desselben nur gering sein, weil die gefundenen Werthe mit den berechneten auffallend gut übereinstimmen, wie die nachfolgende Zusammenstellung zeigt.

Die elementare Zusammensetzung der mit verdünnter Salzsäure extrahirten Spermatozoenköpfe lässt sich demnach durch folgende Formel ausdrücken:



$$10(C_{40}H_{54}N_{14}O_{17}2P_2O_5,\ C_{16}H_{28}N_9O_2) + C_{40}H_{54}N_{14}O_{17}2P_2O_5.$$

Saures nucleïnsaures Protamin — Freie Nucleïnsäure.

	berechnet	gefunden
C	40,16	39,85
H	4,87	4,86
N	19,05	18,81
P_2O_5	17,42	17,30

Das aus einer Lösung von nucleïnsaurem Natrium durch salzsaures Protamin frisch gefällte neutrale oder saure nucleïnsaure Protamin ist selbst in verdünnten Alkalien leicht löslich. Um so auffallender musste es erscheinen, dass von den Köpfen, obgleich sie fast nur aus jenem Salze bestehen, bei der gleichen Behandlung ein zwar geringer, aber keineswegs zu vernachlässigender Theil ungelöst bleibt. Dieser in verdünnteren Alkalien unlösliche Rückstand war allerdings geeignet, zu der Annahme einer eigenartigen Kernsubstanz zu führen.

Die oben angeführten Angaben des Autors über das Verhalten der Substanz bei der Darstellung, sowie namentlich die Ergebnisse der Analysen legten die Vermuthung nahe, dass es sich um ein Umwandlungs- oder Spaltungsproduct der so überaus leicht zersetzlichen Nucleïnsäure handeln könne. Einige Reactionen, die ich mit verschiedenen, vom Autor selbst dargestellten Präparaten von Nucleïnsäure anstellte, haben diese Vermuthung vollkommen bestätigt. Die Nucleïnsäure löst sich in Alkalien zu einer völlig klaren Flüssigkeit auf. Versetzt man diese mit einem mässigen Ueberschuss von Essigsäure, so tritt nur eine opalescirende Trübung ein, aber keine Fällung von Nucleïnsäure, wie dies schon seit den ersten Untersuchungen des Autors bekannt ist. Erwärmt man die saure Flüssigkeit einige Zeit auf dem Wasserbade, so bildet sich allmählich ein Niederschlag, der zuweilen fest am Boden des Glases haftet. Diese Substanz löst sich nicht mehr in verdünnten Alkalien, sondern erst bei recht starker Concentration derselben. Verdünnt man diese Lösungen mit Wasser, so werden sie stark milchig getrübt. Nach längerem Stehen setzt sich ein Theil der äusserst fein vertheilten Substanz am Boden des Glases ab, ohne dass die Flüssigkeit darnach merklich klarer erscheint. Genau so verhalten sich nach den Angaben des Autors die Flüssigkeiten, welche die fragliche Substanz enthalten (vgl. S. 143). Da es sich nur um geringe Mengen der letzteren handelt, so zeigen sie mehr eine Opalescenz, als eine milchige Trübung. Das Centrifugiren bewirkt keinen Bodensatz. Erst auf Zusatz einer Lösung von 0,20 — 0,25 Proc. Ammoniumacetat und etwas Ammoniumcarbonat kommt es in der Regel zu einer Sedimentbildung, weil die Substanz in Ammoniak unlöslich ist, während fixe Alkalien, selbst im verdünnten Zustande, eine, sei es auch geringe, Lösung und dadurch Emulsionirung bewirken.

Dieses Umwandlungsproduct der Nucleïnsäure kann namentlich leicht beim Aufbewahren der mit Salzsäure extrahirten Köpfe entstehen. Trocknet man das aus schwach sauren Lösungen gefällte nucleïnsaure Protamin bei 60—70° C., so löst es sich nicht wieder vollständig in Alkalien auf. Aber die Menge dieses Umwandlungsproductes ist, wie der Autor hervorhebt, nur eine geringe. Auf die Resultate der oben mitgetheilten Elementaranalysen der mit Salzsäure extrahirten Köpfe hat diese nachträgliche, geringfügige Umwandlung der Nucleïnsäure keinen Einfluss, zumal die entstandenen Producte in demselben Verhältniss, wie in der ursprünglichen Substanz, beisammen bleiben.

Es ergiebt sich also nach Allem auf das Unzweifelhafteste, dass die mit Salzsäure extrahirten Köpfe, geringe Beimengungen von or-

ganischen und unorganischen Stoffen abgerechnet, aus Nucleïnsäure und Protamin bestehen, und nach der oben gegebenen Formel zusammengesetzt sind. Der letzteren entsprechend enthalten sie 78,92 Proc. Nucleïnsäure und 21,08 Proc. Protamin. Die mit Salzsäure extrahirten Köpfe betrugen 77,28 Proc. der ursprünglichen, blos entfetteten (vgl. S. 139). Auf diese Menge berechnet, welche also 100 Theilen der entfetteten Köpfe entspricht, erhält man für die letzteren 21,08 . 0,7728 = 16,29 Proc. Protamin, welches nach der Extraction mit Salzäure in jenen noch zurückgeblieben war. Rechnet man die direct als Protaminplatinchlorid gefundenen 19,78 Proc. hinzu, so macht dies für die entfetteten Köpfe insgesammt 36,07 Proc. Protamin. Die Nucleïnsäuremenge derselben beträgt 60,50 Proc. (vgl. S. 139) und erfordert zur Bildung eines Salzes mit 2 Molecülen Protamin von diesem 35,56 Theile auf 100 Theile der Köpfe. Es ist also:

Protamin verlangt	35,56 Proc.
Protamin gefunden	36,07 =

Die isolirten und mit Alkohol und Aether erschöpften Köpfe enthalten nach diesen Ergebnissen:

60,50 Proc. Nucleïnsäure
35,56 = Protamin
oder 96,06 Proc. neutrales nucleïnsaures Protamin.

Von den Bestandtheilen, die den übrigen 4 Proc. angehören, gehen 2,5 Proc. in den Salzsäureauszug über (vgl. S. 137). In diesem findet sich auch Schwefelsäure, und da die Köpfe calciumhaltig sind, so muss in ihnen auch Gyps vorkommen, welchem jedenfalls der Schwefel entstammt, der bei der Verbrennung derselben mit Soda und Salpeter gefunden wurde und dessen Menge 0,04 Proc. betrug, entsprechend 0,14 Proc. Gyps. Die mit Salzsäure extrahirten, für die Elementaranalyse verwendeten Köpfe I und II gaben 0,117 Proc. S und enthielten 0,12 Proc. Eisen, welches in dem Rückstand nach der Darstellung der Nucleïnsäure zurückbleibt, der deshalb in der Form, in welcher er analysirt wurde (vgl. S. 144), auch als eisenhaltige Substanz bezeichnet wird.

Das Resultat, dass die fettfreien Köpfe zu 96 Proc. aus nucleïnsaurem Protamin bestehen, ist ein überraschendes. Da dieses Salz kein organisirtes Gebilde sein kann, so ist es fraglich, ob die Köpfe überhaupt ein solches enthalten. Dass die Eiweissstoffe, aus denen es zusammengesetzt sein müsste, bei der Isolirung der Köpfe mit den Schwänzen zusammen entfernt sein sollten, ist nicht anzunehmen, weil die Köpfe nach der Isolirung bei der mikroskopischen Untersuchung

das gleiche Aussehen haben wie vorher. Die Behandlung mit Eosin zeigt, dass nach gut gelungener Isolirung keine Spur vom Schwanz, Mittelstück oder sonstigen eiweisshaltigen Gebilden zurückgeblieben ist, während der Innenraum durch die betreffenden Reagentien (vgl. S. 126) sich nach wie vor sehr schön abgrenzen lässt. Er hat sicher eine andere Beschaffenheit als die Hülle, obgleich beide aus denselben Substanzen bestehen. Diese Verschiedenheit beruht anscheinend darauf, dass Nucleïnsäure und Protamin in den Köpfen nicht gleichmässig als neutrales Salz vertheilt sind, sondern derartig, dass an der Oberfläche sich basisches, im Innern dagegen saures nucleïnsaures Protamin findet. Dafür spricht die oben (S. 126) erwähnte Thatsache, dass nach dem Behandeln der Köpfe mit Salzsäure die Kernfarbstoffe auch von der Hülle aufgenommen werden. Dass die Hülle eine alkalische Reaction hat, beweist ihre Blaufärbung durch entfärbte Cyaninlösung, während der Innenraum ungefärbt bleibt.[1])

Wenn die Spermatozoenköpfe dennoch etwas Besonderes enthalten sollten, sei dies ein lebendes Gebilde oder seien es Fermentstoffe, so kann die Masse desselben gegen die der Köpfe nur äusserst gering sein. Das nucleïnsaure Protamin hätte dann zunächst den Zweck, diese besondere Einrichtung sorgfältig zu umhüllen, um sie vor allen Fährlichkeiten, namentlich vor der Einwirkung des Wassers während des Laichens der Fische zu schützen. Das Material dazu ist vortrefflich gewählt, fest und widerstandsfähig an dem unversehrten Bauwerk und doch leicht auseinander zu nehmen und weiter zu verwenden, wenn es diesen ersten Zweck erfüllt hat.

6. Einiges über das unreife, in der Entwickelung begriffene Sperma.

Die Untersuchungen über dieses Thema hatten kaum begonnen, als sie auch schon durch die Erkrankung des Autors jäh unterbrochen wurden. Die Schwierigkeiten sind noch grösser, als beim reifen Sperma. „Man ist hier unter lauter Thatsachen, die sich an nichts, aber auch gar nichts Bekanntes anlehnen", heisst es in einem Briefe des Autors an W. His. Ein wesentliches Resultat des chemischen Theiles dieser Arbeit ist die Auffindung eines vortrefflichen Verfahrens zur vollständigen und sicheren Isolirung der Kerne der Hodenzellen, das auch bei anderen Geweben anwendbar ist. Der Autor betrachtete dasselbe als einen Schlüssel zu mancherlei Untersuchungsobjecten, von dem er sich viele werthvolle Aufschlüsse versprach.

1) Vgl. Miescher, Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere, a. a. O. S. 142.

Das unreife Sperma wurde den Lachsen im September entnommen, und zwar den ganz frisch getödteten Thieren. In der ersten Hälfte des Monats ist der Hoden klein, meist 0,8—1,5 Proc. des Körpergewichts ausmachend, ziemlich blutreich, grau-röthlich und hat eine weiche, gallertartig durchscheinende Beschaffenheit. Die Zellen enthalten 2, 4, 6 und mehr Kerne; Spermatoblasten und fertige Spermatozoen fehlen. Doch kommen auch zu dieser Zeit Exemplare vor, bei denen der Hoden 4 Proc. des Körpergewichts beträgt und schon fertige Spermatozoen enthält.

In der zweiten Hälfte des September macht der Hoden 2 bis 6 Proc. des Körpergewichts aus; er ist blutärmer, hellgrau, weich, aber nicht so gallertartig durchscheinend wie auf der früheren Entwicklungsstufe. Die Zellen sind von verschiedener Grösse, manche enthalten nur einen Kern, andere sind mehrkernig, und in manchen finden sich 50 und mehr Kerne; Spermatoblasten und fertige Spermatozoen fehlen niemals. Letztere sind meist in reichlicher Menge vorhanden, ja gegen das Ende des Monats kann bereits fertiges Sperma aus dem Vas deferens ausfliessen.

Für die Isolirung der Kerne wurden Hoden gewählt, welche keine oder nur wenige fertige Spermatozoen enthielten. Das Verfahren besteht in der Behandlung der Hodensubstanz mit einer Lösung von krystallisirter Galle oder taurocholsaurem Natrium und Chlorcalcium. Galle allein löst das Protoplasma, macht die Kerne stark erblassen und laugt sie aus. Eine Lösung dagegen, welche 0,25—0,30 Proc. krystallisirte Galle und 0,8—1,0 Proc. Chlorcalcium enthält, löst das Protoplasma vollkommen auf, während die Kerne erhalten bleiben. Bei einem geringeren Gehalt an Chlorcalcium, z. B. bei 0,25—0,50 Proc., gehen Kernbestandtheile in die Flüssigkeit über. Für die mikroskopische Untersuchung diente $^1/_{10}$ concentrirte Glaubersalzlösung, welche Galle und Chlorcalcium enthielt. Bei der Isolirung der Kerne im Grossen werden die Organe, also in diesem Falle der Hoden, mit der angegebenen Lösung übergossen. Sie zergehen dann bei geringer mechanischer Nachhülfe durch Zerdrücken und Zerreiben zu einer milchigen Emulsion, in welcher weissliche Fetzen schwimmen und unter dem Mikroskop Kern an Kern liegt. Die milchige Flüssigkeit wird colirt und dann centrifugirt. Dabei setzt sich Fett als Rahmschicht oben ab, während die Kerne, die sich etwas zusammenziehen und stark lichtbrechend erscheinen, ein schönes weisses Sediment bilden. Werden Galle und Chlorcalcium in der richtigen Concentration und in passenden Verhältnissen angewendet, so ist die Centrifugenflüssigkeit klar und nur blutig gefärbt. Im anderen Falle er-

scheint sie durch Fett und Kernbestandtheile getrübt. Diese Flüssigkeit enthält die Protoplasmabestandtheile und dient für die Untersuchung derselben.

Das Kernsediment wird nochmals mit der Gallen-Chlorcalciumlösung aufgerührt und abcentrifugirt und dann in derselben Weise mit Wasser ausgewaschen. Die wässrigen Flüssigkeiten sind Anfangs ziemlich opalescirend trübe, aber ohne suspendirte Theilchen. Durch öfteres Centrifugiren des neu aufgeschwemmten Sediments werden jedoch die späteren Flüssigkeiten schliesslich fast ganz klar. In diesen Waschwässern finden sich nur Seifen und anscheinend auch Spuren von Nucleïnsäure. Das Sediment besteht aus Gruppen von 2, 4 oder mehr Kernen, die scharf isolirt und durch kein Bindemittel verklebt sind. Doch gelingt die vollkommene Isolirung im Grossen, namentlich bei nicht ganz frischen Organen, weniger leicht als unter dem Mikroskop. Man bemerkt in den oberflächlichen Schichten des Sediments an den Kernen, besonders den kleineren, eine amorphe, mit einigen feinen, stark lichtbrechenden Körnchen durchsetzte Zwischensubstanz, die aus gequollener, aus den Kernen ausgetretener Nucleïnsäure zu bestehen scheint. Das Sediment wird für die weitere Untersuchung entweder direct mit Salzsäure ausgezogen oder mit Alkohol und Aether gut gewaschen und aufbewahrt.

In der zur Auflösung des Protoplasmas angewendeten, abcentrifugirten Gallen-Chlorcalciumflüssigkeit wurden Fettsäuren in Form von Seifen, Eiweiss und meist etwas Nucleïnsäure gefunden. Je frischer das Organ ist, desto geringer ist die Menge der letzteren. In einem Falle fehlte sie ganz. Dieser letztere Umstand, sowie die wechselnden Mengen überhaupt, sprechen dafür, dass die Nucleïnsäure sich nicht im Protoplasma findet, sondern aus den Kernen stammt.

Der Auszug der in der angegebenen Weise isolirten Kerne mit Salzsäure von 0,25 Proc. bildet nach dem Filtriren eine wasserklare Flüssigkeit, die sich beim Neutralisiren und auch beim Kochen nicht trübt. Auf Zusatz von Ammoniumsulfat oder von Steinsalz bis zur Sättigung entsteht ein durchscheinender flockiger Niederschlag, der in der nicht neutralisirten Flüssigkeit noch ausgiebiger ist. Protamin wird durch diese Salze in Form von Tropfen gefällt, die an den Wänden des Glases adhäriren. Ferrocyankalium bringt flockige Trübung und alkalische Kupferlösung schöne rothe Biuretreaction hervor. Macht man die Flüssigkeit alkalisch, so tritt etwas Trübung ein, ein Ueberschuss von Alkalien wirkt unvollständig fällend. Nach Entfernung des Kalkes mit Ammoniumacetat und Ammonium-

oxalat entsteht in der neutralisirten Flüssigkeit auf Zusatz einer noch deutlich sauer reagirenden Lösung von reinstem Nucleïn in Ammoniak ein reichlicher, dichter flockiger Niederschlag, der sich in einem Ueberschuss von Ammoniak löst. Sublimat erzeugt in der ursprünglichen salzsauren Lösung eine schöne, weissflockige Fällung, die sich, im Gegensatz zum Histon, in einem Ueberschuss des Fällungsmittels nicht wieder auflöst. Phosphorwolframsäure und Kaliumquecksilberjodid verursachen mässige Fällung.

Dagegen giebt Kaliumplatincyanür einen sehr reichlichen, schönen, flockigen, weissen Niederschlag, der sich bei einem Ueberschuss des Reagens gut zu Boden setzt. Das Auswaschen wird durch Aufschlemmen mit Wasser begonnen, welches etwas Kaliumplatincyanür und Salzsäure enthält, und dann auf dem Filter mit Wasser und mit Alkohol und Aether beendet. Protamin giebt mit Kaliumplatincyanür eine Fällung in Tropfenform. Diese Substanz, die kein Protamin ist, verhält sich bei den angegebenen Reactionen wie ein Propepton oder eine Albuminose. Sie stammt aus den Kernen und nicht aus der oben erwähnten, den Kernen in der Regel noch anhaftenden Zwischensubstanz. Letztere wird durch Salzsäure von 0,25 Proc. nicht im Mindesten verändert. Dagegen schrumpfen die Kerne sehr rasch und bedeutend zusammen, so dass die Zwischensubstanz viel mehr hervortritt. Die Kerne werden nicht entsprechend ihrer Schrumpfung compacter, sondern es tritt im Gegentheil „eine Scheidung auf in Grundsubstanz und Vacuolen oder richtiger eine dicke Membran mit allerlei unregelmässigen Vorsprüngen im Innern und ein ganz heller leerer Raum.“ Es kann also gar kein Zweifel bestehen, dass die durch Kaliumplatincyanür fällbare Substanz aus dem Innern der Kerne stammt.

Diese Platincyanürverbindung wurde im Wasserstoffstrom getrocknet und der Analyse unterworfen.

1. 0,2058 Substanz geben 0,3266 CO_2, entsprechend 0,0891 C = 43,29 Proc. und 0,1106 H_2O, entsprechend 0,0123 H = 5,97 Proc.

2. 0,2004 Substanz geben 0,3161 CO_2, entsprechend 0,0862 C = 43,01 Proc. und 0,1098 H_2O, entsprechend 0,0122 H = 6,08 Proc.

3. 0,2689 Substanz geben nach Will und Varrentrapp 0,0586 NH_3 entsprechend 0,0482 N = 17,92 Proc.

4. 0,3076 Substanz geben nach derselben Methode 0,0666 NH_3, entsprechend 0,0548 N = 17,81 Proc.

Eine volumetrische N-Bestimmung, „noch nicht corrigirt“, gab (18,99 Proc. N.)

5. 0,2044 Substanz geben 0,0303 Pt = 14,82 Proc.

Zieht man von dem Mittel der gefundenen Procentzahlen das Platin und die demselben entsprechenden, für die Bildung des Cyandoppelsalzes, mit 2(HCN) und 2(CN), erforderlichen C-, H- und N-Mengen ab, und zwar 14,82 Proc. Pt, 3,64 Proc. C, 0,15 Proc. H und 4,25 Proc. N, so beträgt der Rest 77,14 Proc. der Platinverbindung. Berechnet man die für diesen Rest übrig bleibenden C-, H-, N- und O-Mengen auf 100 Theile desselben, so erhält man Zahlen, die am besten mit der Zusammensetzung einer von Kühne und Chittenden[1]) aus Myosin dargestellten Albuminose, der Deuteromyosinose, übereinstimmen, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt:

	C.	H.	N.	O.
Albuminose aus den Kernen	51,21	7,60	17,64	23,44
Deuteromyosinose aus Muskelfleisch	50,97	7,42	17,00	23,39.

Alle löslichen Albuminosen anderen Ursprungs enthalten meist mehr C, namentlich aber weniger N. Diese Uebereinstimmung der procentischen Zusammensetzung beider Albuminosen ist sicher keine zufällige. Sie deutet auf gleichen Ursprung hin, und dies bildet ein neues Glied in der Kette der Beweise, dass das Sperma des Lachses sein Baumaterial der Körpermusculatur entnimmt.

Von den mit Salzsäure gut erschöpften und mit viel heissem Alkohol extrahirten und mit Aether gewaschenen Kernen sind nur eine P und eine N-Bestimmung ausgeführt. Erstere gab 9,53 Proc. P_2O_5, letztere 15,35 Proc. N. Dem P_2O_5-Gehalt entsprechen 43,2 Proc. Nucleïnsäure. Protamin fehlt im Salzsäureauszug. Es könnte aber in den Kernen zurückgeblieben sein, wenn in denselben überhaupt nur 1 Molecül der Base auf 1 Molecül Nucleïnsäure vorkommen sollte, denn die bei den Spermatozoenköpfen erlangten Resultaten lehren, dass das Protamin aus dem sauren Salz nur zum kleinsten Theil in Salzsäure von 0,25—0,50 übergeht; zum Ausziehen der Kerne diente ausserdem die schwächere Säure von 0,25 Proc. Allein gegen das Vorkommen von Protamin spricht der geringe N-Gehalt der Kerne. Er müsste, falls in den letzteren die zur Sättigung der Nucleïnsäure erforderliche Menge von 12,6 Proc. Protamin enthalten wäre und der Rest, also 44,2 Proc. der Kerne, aus Eiweiss besteht, statt 15,35 Proc. rund 17,5 Proc. betragen. Allerdings sind das nur Schätzungen, da die vereinzelten Analysen eine sichere Grundlage für die Berechnung nicht abgeben können. Was die Kerne ausser Nucleïnsäure und Kernalbuminose sonst enthalten, bleibt daher vorläufig unentschieden. Immerhin ist das Vorkommen einer besonderen Substanz, Karyogen, wie der

1) Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXV, S. 366. 1889.

Autor sie auch hier vermuthete, oder einer Vorstufe der Nucleïnsäure, nicht ausgeschlossen. Jedenfalls ist der Kern die Bildungsstätte für die Stoffe, aus denen der Spermatozoenkopf zusammengesetzt ist, der, im Gegensatz zu der Mannigfaltigkeit der Zahlen-, Grössen- und Formverhältnisse der Zellen, Kerne und Spermatoblasten, „wie eine Münze so sicher und genau geprägt ist, mit fester Form und Grösse.“

Dass die Kernalbuminose als Vorstufe des Protamins anzusehen ist, erscheint mindestens sehr wahrscheinlich. Die Biuretreaction ist beiden gemeinsam. Während aber das Protamin mit Millon's Reagens keine Rothfärbung giebt, tritt diese bei der Albuminose ein. Dementsprechend entsteht bei der Spaltung der Base kein Tyrosin und ebensowenig Leucin. Diese werden also wahrscheinlich bei der Umwandelung der Albuminose in Protamin abgespalten. Dann bleibt noch ein Rest, der annähernd 3mal soviel H und doppelt soviel O als C enthält und vielleicht durch gleichzeitige Abspaltung und Oxydation fortgeschafft wird.

Man darf wohl annehmen, dass bei der Spermabildung das Eiweiss sich zunächst in zwei Hälften spaltet, und dass aus der einen das Protamin, aus der anderen die Nucleïnsäure hervorgeht. Auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen über die quantitative Zusammensetzung der Organe und des Blutes zahlreicher Lachse, gelangt der Autor zu der Ansicht, dass die für die Bildung der Nucleïnsäure erforderliche Phosphorsäure in Form von Lecithin wandert, welches dann in den Schwänzen der fertigen Spermatozoen (vgl. S. 131) auch als Reservematerial angehäuft bleibt.

Das Sperma bedarf zu seiner Bildung grosser Eiweissmengen. Da das Protamin und, nach Abzug der Phosphorsäure, auch die Nucleïnsäure weit stickstoffreicher sind als die Eiweissstoffe, so muss im Haushalt des Lachses, der während seines Aufenthalts im Rhein keine Nahrung zu sich nimmt, namentlich mit dem Stickstoff sparsam verfahren werden. Das Thier ist daher für seinen Ernährungsstoffwechsel im Wesentlichen auf stickstofffreie Stoffe angewiesen, die aus den überflüssigen Spaltungsproducten des Muskeleiweisses, aus Fetten und Kohlehydraten bestehen. Welchen hohen Grad die Sparsamkeit im Verbrauch solcher Stoffe für die Zwecke der Lebensvorgänge des Thieres erreicht, wird durch die überraschende Thatsache illustrirt, dass das Glykogen selbst bei dem nach der Laichzeit ungemein abgemagerten und auf einen geringen Bestand an Körperbestandtheilen reducirten Fisch nicht völlig verschwunden ist. Leider ist kaum zu hoffen, dass es gelingen werde, das von Miescher gesammelte Material an Beobachtungen, Messungen, Wägungen und chemischen Unter-

suchungen über den Stoffbestand der einzelnen Körperorgane und des Blutes zu den verschiedenen Zeiten, namentlich vor dem Beginn und nach dem Abschluss der Bildung des Spermas und der Eier, für die zahlenmässige Bilanz der dabei stattfindenden Vorgänge in vollem Umfange nutzbar zu machen. Wir werden wohl auf das von ihm darüber bereits Mitgetheilte[1]) beschränkt bleiben.

Ueberblicken wir zum Schlusse nochmals kurz die im Vorstehenden mitgetheilten klassischen Untersuchungsreihen, so finden wir zunächst das eine Ziel, das der Autor angestrebt hat: „die Samenzellen, wie ein Mineral, ohne Rest in seine näheren Bestandtheile zu zerlegen“ (vgl. S. 104), fast vollständig erreicht. Er hat ein bis dahin gänzlich unbekanntes Gebiet der Biochemie nicht nur neu erschlossen, sondern es auch zu einem jetzt am besten bekannten gemacht. Er ist zwar nicht mehr dazu gekommen, auch die Constitution der Nucleïnsäure und des Protamins zu ergründen, aber diese Kenntniss hätte ohnehin nur einen bedingten Werth, so lange nicht auch die Constitution der Eiweissstoffe erkannt ist. Er hat dafür durch die vorstehenden und durch seine früheren Arbeiten auf diesem Gebiete eine bleibende Grundlage für die weitere Lösung der wichtigsten Aufgaben der Biochemie geschaffen. Es gereicht mir zur tröstlichen Genugthuung, dass ich die Bausteine, die der unvergessliche Freund während seines Lebens mühsam zusammengetragen und in streng wissenschaftlichem Stile sauber gemeisselt hat, nach seinem Hinscheiden zu einem Denkmal seiner hervorragenden wissenschaftlichen Thätigkeit wenigstens einigermaassen zusammenfügen konnte.

Strassburg, im Februar 1896.

1) Statistische und biologische Beiträge u. s. w., a. a. O.

IX.

Aus der Kgl. med. Universitätspoliklinik zu Königsberg i./Pr.

Eine Methode zum Nachweis localer Zuckerausscheidung in den Organen, speciell in den Nieren.

Von

Dr. Albert Seelig.

In früheren Arbeiten[1]) über die Localisation der Eiweissausscheidung in der Niere bei der Schreiber'schen Thoracocompressionsalbuminurie hatte ich reichlich Gelegenheit, den Vorzug kennen zu lernen, der in der Fixirung und mikroskopischen Nachweisbarkeit des ausgeschiedenen Eiweisses durch die bekannte Kochmethode für das Studium der Albuminurie gegeben ist.

Dies legte den Gedanken nahe, nach ähnlichen Methoden für andere Bestandtheile zu forschen, in erster Reihe für den im Harn ausgeschiedenen Zucker, i. e. für die Glykosurie verschiedenster Provenienz, bezw. für den Diabetes mellitus.

Statt coagulirter Massen galt es hier, den Zucker in krystallinischer Form in den Organen zunächst in den Nieren so festzuhalten, dass deren spätere mikroskopische Betrachtung möglich werde.

Dazu schien mir die Verwerthung der Phenylhydrazinprobe am geeignetsten, sowohl mit Rücksicht auf das charakteristische Aussehen ihrer Krystalle, als nicht minder mit Rücksicht auf das chemisch so resistente Verhalten derselben gegen die verschiedensten Einwirkungen. — Ich habe mich denn auch in den folgenden Versuchen zum Nachweis des Zuckers, zunächst in der Niere, ausschliesslich dieser Probe bedient. Bekanntlich wird dieselbe gewöhnlich so ausgeführt, dass man zu circa 6—8 ccm Harn 8 Tropfen flüssigen Phenylhydrazins und eine gleiche Menge Eisessig hinzufügt, das ganze stark durchschüttelt und für 20 Minuten in ein heisses Wasserbad bringt. In der Kälte scheidet sich dann rasch ein gelber, meist schon makro-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII u. XXXIV.

skopisch erkennbarer krystallinischer Niederschlag aus, der sich bei mikroskopischer Betrachtung aus einzelnen oder in Drusen angeordneten gelben Nadeln bestehend erweist. Diese Phenylglukosazonkrystalle — die Verbindung von Traubenzucker mit Phenylhydrazin — sind fast nur in siedendem Alkohol löslich, was bei der späteren Bearbeitung der Präparate, zumal es sich bei unseren Versuchen um nur sehr geringe Ausscheidung handelt, Berücksichtigung erfordert.

Um zuckerhaltiges, frisches Nierenmaterial zu erhalten, erzeugte ich bei Kaninchen Phloridzinglykosurie, indem ich bei mittelgrossen Thieren, deren Urin zuvor selbstverständlich auf seine normale Beschaffenheit geprüft worden war, 1—1 $^1/_2$ g in indifferenter Flüssigkeit subcutan injicirte.

So konnten wir, beiläufig in jedem Falle — im Gegensatze zu anderen Autoren, denen gerade bei Kaninchen die Erzeugung der Glykosurie nicht ausnahmslos hat gelingen mögen — meist schon nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden in dem abgedrückten Harne deutliche Zuckerreaction nachweisen. Solchen Thieren wurde nun rasch eine Niere exstirpirt, dieselbe in kleine Stücke geschnitten und in eine schon vorher im Wasserbade erwärmte und warm gehaltene wässrige Lösung von Phenylhydrazin und Eisessig für 15—20 Minuten eingelegt. Nach Entfernung aus dem Wasserbade spülte ich die Nierenstücke in schwachessigsaurem Wasser ab, um das überschüssige Phenylhydrazin zu entfernen. Nunmehr galt es die Präparate zur mikroskopischen Untersuchung vorzubereiten d. h. sie in einen gehärteten, vor Allem in einen schnittfähigen Zustand überzuführen. Da das gebräuchlichste Härtungsmittel, der Alkohol, wegen der immerhin bestehenden Möglichkeit, dass er die spärlichen Krystalle auflösen könnte, nicht verwendbar war, wandte ich nach verschiedenen andersartigen Versuchen eine 10 proc. Formollösung an. Dieselbe muss in den ersten beiden Tagen häufiger gewechselt werden, da sie sich leicht trübt. Indessen auch diese genügte nicht, da das Material noch immer sehr brüchig bleibt, und die Krystalle beim Schneiden leicht herausfallen; so wurde ich dahin geführt, die Stücke noch nachträglich gefrieren zu lassen. Auf solche Weise gelingt, es ausreichend dünne Schnitte zu verfertigen, welche zugleich die gesuchten Krystalle in schönen Bildern zur Anschauung bringen.

Was nun die Ausscheidung der Phenylglukosazonkrystalle betrifft, so kann dieselbe ausserordentlich reichlich sein. Man findet die charakteristischen Nadeln hauptsächlich in den interstitiellen Räumen zwischen den Harnkanälchen, viel spärlicher in den Glomeruluskapseln, während die Lumina der Harnkanälchen, nach den bisherigen Untersuchungen,

fast durchgängig leer erschienen. Die Hauptmasse liegt sicherlich in den interstitiellen Gefäss- resp. Lymphräumen. Ihr Aussehen ist höchst charakteristisch und ihre Lagerung entweder in grossen Büscheln oder als einzelne, lange spitze Nadeln. Im ersteren Falle ist die sonst gelbe Farbe schwer kenntlich und es bedarf einer sehr genauen scharfen Einstellung, um den charakteristischen Farbenton noch zu erkennen; in dünnerer Schicht gelingt dies ohne Weiteres. Man erhält die besten Bilder in ungefärbten Präparaten, da jede Färbung — wir haben die verschiedensten versucht — die Deutlichkeit der Bilder herabmindert.

Man könnte nun trotz alledem die Frage aufwerfen, ob diese Krystalle wirklich Phenylglukosazonkrystalle sind, da der directe chemische Nachweis ihrer Identität in den Präparaten selbst nicht möglich ist. Uns scheint es zweifellos: erstens weil sie, wie gesagt, die charakteristische Form und Farbe haben, zweitens weil bei der Behandlung der Nierenstücke keine Substanzen verwandt worden sind, die selbst, resp. deren Verbindungen untereinander im Stande wären, solche oder ähnliche Gebilde zu erzeugen. Endlich haben zahlreiche Untersuchungen an normalen, im Uebrigen wie zuvor behandelten Nieren derartige Ausscheidungen constant vermissen lassen.

Es kann hiernach festgestellt werden, dass wie bei der Albuminurie das Eiweiss, so bei der Glykosurie der Zucker nunmehr am Orte seiner Ausscheidung fixirt und für die mikroskopische Untersuchung nachweisbar festgehalten werden kann.

Es mag genügen, hier die vorstehende Thatsache und die Methode mitzutheilen, welche zu ihr geführt hat. Es liegt nahe, diese Methode auf andere Organe als die Niere zu übertragen und mit ihr an die Bearbeitung mancher Fragen von allgemeinerer Bedeutung heranzutreten, wie die der physiologischen Glykosurie, des Verhaltens der Zuckerausscheidung bei Pankreas- und Phloridzindiabetes u. s. w. In diesem Sinne sei schon hier auf die ganz auffallend reichliche Ausscheidung der Krystalle in den Gefäss- und Lymphräumen der Niere bei Phloridzindiabetes hingewiesen, eine Thatsache, die mir für die Entstehungstheorie dieser Diabetesform durchaus von Bedeutung zu sein scheint. Ich behalte mir vor, auf diese wie die übrigen angedeuteten Fragen in späteren Veröffentlichungen zurückzukommen.

X.

Ueber Eisen-Resorption und Ausscheidung im Darmkanal.[1])

Von

H. Hochhaus und **H. Quincke.**

(Hierzu Taf. I—IV, Fig. 1—20.)

Der Antheil, welcher den verschiedenen Abschnitten des Intestinaltractus beim Eisenstoffwechsel zukommt, bedarf noch in vielfacher Hinsicht näherer Untersuchung.

Als vor wenigen Jahren Bunge die Ansicht aussprach und zu begründen versuchte, dass medicamentös gereichtes Fe vom Intestinaltractus überhaupt nicht resorbirt werde, fand er in der medicinischen Welt einen so überraschend grossen Beifall, dass er nur aus der Neuheit und Paradoxie dieser Ansicht erklärt werden kann. Eine Anzahl von Aerzten und Pharmakologen schlossen sich ihr an und bald war die Bunge'sche Ansicht fast zur herrschenden Lehre geworden, obwohl ihre positive Begründung nichts weniger als schlagend war und die in der Reihe der bekannten Thatsachen bestehenden Lücken einfach als Gegenbeweise gegen die Resorption angesehen wurden.

Noch auf dem vorjährigen Congress für innere Medicin behauptete Bunge, dass nur das in den Nahrungsmitteln enthaltene Fe resorbirt werde. Die Hypothese, dass dieses Fe durch das medicamentös gereichte Fe vor der Schädigung durch Schwefelwasserstoff im Darmkanal geschützt werde, gab Bunge gegenüber den Argumenten des einen von uns zwar Preis; die von den Klinikern behauptete Thatsache der therapeutischen Wirksamkeit des Fe suchte er aber durch Suggestion zu erklären.

Indessen haben sich seit der Emanation der Bunge'schen Lehre die positiven Beweise für die Resorption des Fe doch erheblich gemehrt: Kunkel zeigte nach Zusatz von Liq. ferri oxychlorati zum

1) Der Inhalt der Arbeit wurde unter Vorzeigung von Präparaten auf dem Congress für innere Medicin am 9. April d. J. mitgetheilt.

Futter bei Mäusen Zunahme des gesammten Körper-Fe und bei jungen Hunden Zunahme des Fe-Gehaltes der Leber.

Hall zeigte bei weissen Mäusen nach Fütterung mit Carniferrinkäse eine Steigerung des gesammten Körper-Fe und bei Ratten nach gleicher Fütterung sowohl eine Zunahme des Fe-Gehaltes in Leber und Milz, als auch in den Faeces ein nur aus Resorption zu erklärendes Deficit der verfütterten Fe-Menge.

Zu dem gleichen Ergebniss wie Hall kam Woltering bei Analyse der Leber von Mäusen und Kaninchen, denen er Ferrosulfat verabreicht hatte. Die Steigerung des Fe-Gehaltes blieb aus, wenn er Mangan statt Fe reichte, — was gegen die Schutzhypothese von Bunge spricht. Als Woltering bei Kaninchen Blutentziehungen machte, war das Absinken des Hämoglobins geringer und das nachherige Wiederansteigen schneller bei den Thieren, welche Ferrosulfat erhielten, als bei solchen gleicher Ernährung ohne diese Medication.

Endlich hat Kunkel einen Versuch an zwei noch wachsenden jungen Hunden gemacht, denen 7 mal in wöchentlichen Pausen gleiche Blutmengen entzogen wurden. Beide Thiere wurden mit Milch ernährt, der eine unter Zusatz von Liq. ferri albuminati. Während Blut und Organe des ersten Hundes sehr an Fe verarmten, konnte der zweite Hund den normalen Fe-Gehalt seiner Organe bewahren — offenbar nur durch Resorption des medicamentös dargereichten Fe.

Die Beweise für die Fe-Resorption im Darm müssen nach diesen Resultaten auf physiologisch-chemischem Wege als erbracht gelten.

Der Darm spielt aber nicht nur bei der Resorption, sondern auch bei der Ausscheidung des Fe eine Rolle.

Schon Bidder und Schmidt schrieben der Darmschleimhaut diese Function zu, freilich ohne sichere Beweise, namentlich ist, wie Kunkel ausgeführt hat, der hohe Fe-Gehalt der Darmepithelien durch sie nicht bewiesen, da weder das untersuchte Material wirklich aus Darmepithelien bestand, noch die analytische Berechnung einwandsfrei erscheint. Aus der Untersuchung des Inhalts Hermann'scher Darmringe, sowie des Hungerkothes bei Hunden, erschloss Fr. Voit eine physiologische Fe-Ausscheidung durch die Darmschleimhaut, welche für 1 Quadratmeter Fläche 6—10 mg in 24 Stunden betragen sollte.

Nach subcutaner Einspritzung weinsauren Eisenoxydnatrons fand Gottlieb binnen 3 Wochen 96 Proc. des eingespritzten Fe in den Faeces wieder und Jacobi fand nach Einspritzung des gleichen Salzes in das Blut den Fe-Gehalt der Darmwandung erheblich ge-

steigert. Wie Quincke (l. c. S. 21) ausführte, dürfen freilich solche mit pflanzensauren Salzen erhaltenen Resultate nicht ohne Weiteres auf andere Fe-Salze oder auf physiologische Verhältnisse übertragen werden.

Ausser durch Gewichtsanalyse, wie die genannten Autoren, hat man durch makroskopische und mikroskopische Reaction an der Schleimhaut selbst die Mengen des Fe zu verfolgen gesucht.

Schon 1850 hatte A. Mayer nach endovenöser Einspritzung von Ferr. sulfuricum und Ferr. lacticum bei Katzen in einigen Versuchen mit Schwefelammonium Schwarzfärbung des Darminhaltes und einigemal auch Grünfärbung der Darm- und Magenschleimhaut erhalten.

In den letzten Jahren haben dann die Kobert'schen Schüler Stender, Samoïloff und Lipski nach endovenösen Einspritzungen von Ferr. oxydatum saccharatum bei Katzen und Hunden auf mikrochemischem Wege die verschiedenen Organe untersucht, sind aber gerade für die Schleimhaut des Intestinaltractus zu nicht sehr beweisenden Ergebnissen gelangt. Nur einmal fand Samoïloff Fe-Reaction im Lumen der Lieberkühn'schen Drüsen des Dünndarmes und Lipski 2 mal Fe Reaction des Duodenalepithels. Im Uebrigen fanden beide Autoren die mikrochemische Fe-Reaction nur in den Leukocyten des interstitiellen Gewebes und der lymphatischen Gewebe des Darmes. Beide nehmen an, dass die Ausscheidung durch Auswanderung der Lymphzellen auf die freie Schleimhautfläche stattfinde; Samoïloff lässt diese Auswanderung aus den Lymphgefässen, Lipski aus den Blutgefässen geschehen.

Wie Quincke schon früher auseinandersetzte (l. c. S. 25), lassen sich gegen die Beweiskraft dieser Versuche von Mayer, Samoïloff und Lipski aber verschiedene Einwendungen erheben. Zunächst führen die endovenösen Einspritzungen von Zuckereisen nothwendig zu Niederschlägen von Eisenoxydalbuminaten, welche von den circulirenden Leukocyten aufgenommen und nach den verschiedensten Organen, so auch nach der Darmschleimhaut verschleppt werden. Folgerungen für die Wege des auf andere Weise und des physiologisch einverleibten Fe können aus diesen Versuchen also nicht gezogen werden. Zweitens ist die von Samoïloff und Lipski angewandte Untersuchungsmethode mit Ferrocyankalium und Salzsäure nicht einwandsfrei. Denn, abgesehen von ihrer geringeren Empfindlichkeit, ist sie durchaus unzuverlässig und kann Blaufärbungen an Stellen zeigen, wo das Fe nicht ursprünglich vorhanden war, sondern erst durch Zersetzung des Blutlaugensalzes frei geworden ist.

Die Frage über die Ausscheidung des Fe ist also bis jetzt auch

noch strittig; zwar ist die Thatsache, im Gegensatz zu der über die Fe-Resorption allgemein angenommen, aber die Einzelheiten über die Ausscheidung, insbesondere der genaue Ort, wo ausgeschieden wird, und die Elemente, welche ausscheiden, sind bis jetzt noch unbekannt.

Unter diesen Umständen schien es uns eine nicht undankbare Aufgabe zu sein, die Frage der Resorption und Ausscheidung des Fe im Darm, die bisher vorwiegend auf dem Wege der chemischen Analyse bearbeitet worden war, mittelst directer Reaction und mikroskopischer Untersuchung in Angriff zu nehmen, einer Methode, die für Leber und Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen doch schon manchfache Aufschlüsse gegeben hatte. Es schien uns diese Methode auch deshalb um so vortheilhafter, weil sie viel leichter ausführbar und nicht so vielen Fehlerquellen ausgesetzt ist, wie die chemische Untersuchung. Bei einer genauen systematischen Durchsicht aller Darmpartien, der zugehörigen Mesenterialdrüsen, der Leber, Milz und Nieren schien es uns möglich, vielleicht den Weg zu bestimmen, den das Fe beim Eintritt und beim Verlassen des Organismus nimmt. Als Reagens diente, aus früher erwähnten Gründen, vorwiegend Schwefelammonium; bei passend abgestufter Beleuchtung ist auch nach Anwendung dieses Reagens von der Gewebsstructur noch recht viel zu erkennen; zur Ergänzung und zur Controle diente Ferrocyankalium und Salzsäure, welche daneben Carminfärbung anzuwenden gestattete. (Vergl. die nachfolgende Abhandlung.)

Die Organe waren in Alkohol gehärtet, gewöhnlich auch in Celloidin eingebettet. Zur vorläufigen Orientirung wurden die Präparate auch frisch makroskopisch und mikroskopisch mit Schwefelammonium untersucht.

Da nach den Versuchen von W. S. Hall Mäuse bei Fütterung mit Carniferrinkäse viel Fe in ihren Organen aufgespeichert hatten, wurden diese Thiere gewählt und die erste Versuchsreihe genau in der von Hall angegebenen Weise eingerichtet: Schweizerkäse wurde gerieben und in einer Porzellanschale erwärmt, das ausschwitzende Fett abgegossen und der Rest mit 10 Proc. Carniferrin innig verrieben. Dieser Carniferrinkäse, der demnach 3 (bis 4) Proc. metallisches Fe enthielt, diente 8 Mäusen, die in einem geschlossenen Käfig gehalten wurden, neben etwas Brod als Futter. Die Thiere gediehen dabei sehr gut. Nach 5 Tagen wurden 3 Thiere aus dem Käfig entfernt, eines davon sofort getödtet, die beiden anderen, nachdem sie 3, resp. 4 Tage nur Brodnahrung erhalten hatten.

Die übrigen Mäuse verblieben in ihrem Käfig bei Carniferrinnahrung bis zum 9. Tage, erhielten von da ab nur Brodnahrung. Da sich bei den Thieren V und VI aber nach 5, resp. 15 Tagen noch Fe in den Duodenalepithelien nachweisen liess, musste man vermuthen, dass die Thiere noch immer Fe durch Verzehren der im Käfig befindlichen Kothreste per os aufgenommen hatten. Die Untersuchung des Darminhaltes der Thiere bestätigte diese Annahme. Es wurden deshalb die Thiere VII und IX von nun ab täglich in ein frisches Glas gebracht, 6, resp. 8 Tage, bevor sie zur Untersuchung getödtet wurden. Nachdem diese Fehlerquelle einmal erkannt war, sind in den späteren Versuchsreihen mit dem Aussetzen der Fe-Fütterung sofort die Mäusegläser täglich gewechselt worden.

Die Befunde in den Organen sind in der Tabelle auf S. 164—167 übersichtlich zusammengestellt. † bedeutet sehr starke, + schwächere oder umschriebene, (+) noch umschriebenere mikrochemische Fe-Reaction, — Fehlen solcher. Wo jedes Zeichen fehlt, ist das betreffende Organ nicht untersucht worden.

Die genauere Besprechung der Befunde folgt weiter unten für alle Versuchsreihen gemeinschaftlich. Das wichtigste Ergebniss dieser Versuchsreihe ist die Aufnahme von Fe durch die Duodenalepithelien.

Es wurden nun noch andere Fe-Präparate verfüttert, um zu sehen, ob auch diese zur Aufnahme gelangten.

Zunächst kam in der zweiten Versuchsreihe ein Käse zur Verwendung, welcher mit frisch gefälltem und ausgewaschenem, noch feuchten Eisenoxydhydrat vermischt war, so, dass er 1 Proc. metallisches Fe enthielt. Diese Nahrung bekam den Thieren entschieden schlecht, sie wurden matt und sahen struppig aus. Maus I starb, wohl mit unter dem Einfluss der bei ihr zahlreich vorhandenen Darmpsorospermien, durch welche die Duodenalschleimhaut gänzlich zerstört war. Es blieb daher zunächst unentschieden, ob die Epithelien auch bei diesem Präparat Fe aufnehmen. Wenn es bei Maus II, III, IV nicht gefunden wurde, so erklärt sich dies ganz natürlich durch das längere Aussetzen der Fe-Nahrung.

Diese Erfahrung mit dem Ferrum hydricum veranlasste uns in den folgenden Versuchsreihen, die Fe-Dosis erheblich herabzusetzen; auch damit erzielten wir Fe-Resorption.

In der III. Versuchsreihe wurde Ferratinkäse gereicht (6 g Ferratin auf 100 g Käse = 0,3 Proc. Fe). Zubereitung und Versuchsanwendung waren wie früher, die Thiere gediehen gut.

IV. Versuchsreihe. Carniferrinkäse (1 Carniferrin auf 100 Käse = 0,3 Proc. Fe). Versuchsanordnung gleich. Die Thiere gediehen gut.

V. Versuchsreihe mit Eisenoxydpeptonkäse (0,09 Proc. Fe). Bereitung und Versuchsanordnung gleich. Die Thiere gediehen gut.

Nummer	Fütterungsdauer	Nachher ohne Fe	Leber- zellen	Leber- Capill.	Milz Pulpa	Milz Foll.	Niere	Pankreas	Mesenterialdrüsen	Magen Bindegewebe	Magen Epith.
I	normal		+	—	†	—	—			—	—
II	„		+		†	+	—			+	—
III	„				+		—		(+)	+	—
IV	„		—	—	+		—		(+)	+	—
V	„		+	—	+	+	+		†	+	—
							Serie I.	Carniferrinkäse			
II	5	0	—	—	†		—				
III	5	(3)	—	—	+		—				
IV	5	(4)									
V	9	(5)	—	—	†		—				
VI	9	(15)	†	—	†		—			—	—
VII	9	(22)6	+?	—	†		—				
VIII			+	+	†					—	—
IX	9	(36)8	+	—	+		—			+	—
							Serie II.	Ferrum-hydricum-			
I	10	0	—	—	†		—			†	—
II	10	3	+	—	+	+	—			+	—
III	10	6	(+)		(+)		—			—	—
IV	10	15	+?		+	†	—			—	—
							Serie III.	Ferratinkäse			
I	6	0	+	—	†	+	(+)		+	+	—
II	11	2	+	—	+	+	+?	—		+	—
III	11	6	+	—	+	—	—			+	—
IV	11	8	+?	—	+		+			+	—
V [3])	11	16	+		+	+	—			+	—
							Serie IV.	Carniferrinkäse			
I	9	0						—	+	+	—
II	9	1	+		+	+		—	+	—	—
III	9	2	+		+	+		—	+	+	—
							Serie V.	Eisenoxydpeptonkäse			
I	10		+	—	+	+			+	+	—
II	11		(+)		+	+		—	+	—	—
III	11	¾	—		+	+		—	+	—	—
IV	{11, 5}	{2, 0}							+		

1) Maus VIII wurde geboren, nachdem die Mutter 3 Tage mit Carniferrin gefüttert war und darnach (ohne Käfigwechsel) 21 Tage Brodnahrung erhalten hatte. Sie wurde am 4. Tage getödtet, ihr Darminhalt und Schleimhaut Fe frei befunden. Sie hatte aber von der Mutter reichen Fe-Gehalt überkommen, denn die Milz zeigte sehr starke Fe-Reaction, auch eine Anzahl Leberzellen, die ungleichmässig über die Läppchen vertheilt waren, zeigten Fe-Gehalt; ebenso fanden sich Fe reagirende Körnchen in einzelnen Lebercapillaren.

	denum	Dünndarm						Coecum		Dickdarm		Bemerkungen
		Oben		Mitte		Unten						
	E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	
	—	—	—	—	—	—	—	+	—	†	—	
	—			—	—			†	—	†	(+)	
	—							+	—	+	—	Fütterung mit Zinnoberkäse, resp. 3, 6, 7 Tage.
	—							—	—	+	—	
)	†			—	—			+	—	+	—	
—4 Proc. Fe enthaltend).												
)	†	—	—	—	+?	—	—	—	+	+	†	
	—							+	—	+	—	
	+									+	(+)	
	+	—	—	—	—	—	—	+	+	†	+	
	+							+	+?	+	+?	
)	(+)	—	—	—	—	—	+?	+	—	+	—	
	—							—	—	—	—	4 Tage alt [1]).
	—			+	—			+	—	+	—	Fe-haltige Leukocyten in der Scheide der V. portae.
äse (1 Proc. Fe).												
	?			+	—			+	—	+	—	stirbt spontan. Duodenalschleimhaut durch Parasiten zerstört[2])
	—			—	—			+	—	+	—	Einige Fe-Körnchen im periportalen Bindegewebe.
·	—			—	—			(+)	—	—	—	
	—			—	—			+	—	†	—	
,3 Proc. Fe).												
	†			—	—			+	+?	—	—	
·	—	—	—					†	—	+	—	
·	—			—	—			+	—	+	—	Einzelne Fe-haltige Zellen in der Pfortaderscheide.
·	—			—	—			+	—	†	—	
·	—			—	—			+	—	+	—	
,3 Proc. Fe).												
·	†							+	+?	+	—	
·	+			—	—			+	+?	+	+	
·	(+)							+	+	+	—	
,09 Proc. Fe).												
·	+							+	—	+	—	
	+							+	—	+	†	
·	(+)							+	—	+	+	
	+											

2) Ein Fötus aus dem schwangeren Uterus dieser Maus wird in toto eingebettet und geschnitten, zeigt durch die ganze Leber zerstreute Gruppen kleiner stark auf Fe reagirender Körnchen, offenbar in Blutgefässen gelegen. Alle anderen Organe Fe-frei. Nur im Spinalkanal eine grosse Zelle mit zahlreichen Fe-Körnchen.

3) Ein Thier dieser Reihe, welches nicht getödtet wurde, warf 6 Tage nach Aufhören der Fe-Fütterung Junge. Eines dieser Jungen, 2 Tage alt, wurde getödtet, zeigt in der Leber zweifelhafte, in Milz und Darm keine Fe-Reaction.

Serie VI. Ferrum-hydricu

Nummer	Fütterungsdauer	Nachher ohne Fe	Leberzellen	Leber- Capill.	Milz Pulpa	Milz Foll.	Niere	Pankreas	Mesenterialdrüsen	Bindegewebe	Mage
I	10		+	—	†	+	+	—	†	+	
II	12		+	—	†	+	+	—	†	+	

Bei Maus IV war die Fe-Nahrung am 12. und 13. Tage durch Brod ersetzt, dann aber noch 5 Tage bis zum Tode fortgesetzt worden.

VI. Versuchsreihe mit Ferrum-hydricumkäse (0,1 Proc. Fe). Das Eisenoxydhydrat war durch Ausfällen von Liq. ferri sesquichlorati mit Natroncarbonat hergestellt, mit Wasser ausgewaschen, aufs Filter gebracht und (in feuchtem Zustand) wie die anderen Präparate mit dem Käse vermischt. Die Thiere gediehen gut.

Wir wenden uns nun zur Besprechung der Befunde der einzelnen Organe, die umsomehr gemeinschaftlich geschehen kann, da die verschiedenen Versuchsreihen nur quantitative Unterschiede aufweisen. Zur Beurtheilung der Befunde war der Vergleich mit normalen Mäusen erforderlich, die in der Tabelle ebenfalls aufgeführt sind.

Normal findet sich mikrochemische Fe-Reaction in der Milzpulpa; nach Fe-Fütterung ist sie im Allgemeinen intensiver; sie fehlte nur bei einer 2 Tage alten Maus, war bei einer anderen 4 Tage alten sehr ausgesprochen, mag in diesem Fall aber von der reichlichen Fe-Fütterung der Mutter abhängen.

Die Malpighi'schen Follikel, welche in der Mäusemilz einen relativ grossen Raum einnehmen, zeigen abweichend von der Milz des Hundes und Kaninchens schon normal öfter Fe-Reaction sternförmiger Zellen; nach Fe-Fütterung nimmt deren Zahl zu.

Nicht so constant und stets weniger stark wie die Milz, zeigte die Leber Fe-Reaction. Manchmal war sie nur für das blosse Auge und bei schwacher Vergrösserung deutlich, manchmal war sie auch mikroskopisch als diffuse Grünfärbung der Leberzellen oder sogar als Einlagerung feinster schwarzgrüner Körnchen ausgesprochen. Stets war sie deutlicher im portalen Theil der Läppchen.

Diese Fe-Reaction der Leber findet sich auch bei normalen Mäusen und hier im Allgemeinen stärker als bei der Kaninchen- und selbst bei der Hundeleber. Nach Fe-Fütterung ist sie manchmal erheblich verstärkt, — entsprechend der von Hall bei Ratten auch analytisch gefundenen Zunahme des Fe.

se (0,1 Proc. Fe).

Ileum	Dünndarm						Coecum		Dickdarm		Bemerkungen
	Oben		Mitte		Unten						
E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	B.	E.	
†			—	—			+	—	†	—	Im Duodenum Zottenstroma nur schwach Fe-haltig, Submucosa sehr stark.
+			(+)	—			+	—	+	—	Zottenstroma im Duodenum frei, Submucosa stark Fe-haltig, besonders in den Gefässscheiden.

Als auffällige, uns vorläufig nicht erklärliche Thatsache führen wir an, dass mehrfach die Fe-Reaction in den unter der Serosa gelegenen Läppchen deutlich, im übrigen Lebergewebe wenig oder garnicht ausgesprochen war. Ferner zeigte einige Male die frische Leber makroskopisch und in einem Theil der Leberzellen auch mikroskopisch deutliche Grünfärbung, während solche an dem gehärteten und eingebetteten Präparat nicht erhältlich war.

Die Lebercapillaren enthielten nur einmal bei einer jungen 4 Tage alten Maus (VIII) sowie bei einem Fötus hier und da Gruppen Fe-haltiger Körnchen (vermuthlich in Leukocyten).

Die Nieren zeigten einige Mal (gerade nach Ferratin und nach Ferr. hydricum) geringe, aber zweifellose Fe-Reaction in einzelnen Harnkanälchen der Rinde auf kurze Strecken; normal zeigten sie dieselbe nur einmal bei einem Thier (V), das nach dem Befund im Duodenum wohl zufällig grössere Fe-Mengen zugeführt haben musste.

Die Pankreaszellen zeigten niemals Fe-Reaction.

Im Verdaungstractus sind Fe-Befunde namentlich vom Duodenum und vom Dickdarm zu verzeichnen.

Im Duodenum zeigen die Epithelien bei Fe-Nahrung feine auf Fe reagirende Körnchen in dem oberen Theil der Zelle zwischen Kern und freiem Saum, am reichlichsten letzterem zunächst (Fig. 1, 2, Taf. I). Ihre Zahl mag 6 → 12 betragen, ihr Durchmesser nur höchst selten 1 μ erreichen; auch in der Flächenansicht der Epithelien ist die Anordnung dieser Fe-haltigen Körnchen sehr schön zu erkennen (Fig. 3, Taf. I). Nur ausnahmsweise finden sie sich in dem unterhalb des Kernes gelegenen Theil der Zellen oder wird das Zellprotoplasma durch NH_4S diffus grünlich gefärbt; der Zellkern bleibt stets Fe-frei.

Diese Fe-Reaction zeigt das Epithel am deutlichsten an den freien Spitzen der ziemlich langen Zotten des Duodenums; sie reicht von hier bis in die Zottenthäler, überschreitet jedoch niemals die obere Zottenhälfte; sie ist durchaus nicht an allen Zotten gleichmässig aus-

gesprochen, manchmal auf einer Hälfte des Darmumfangs deutlicher, als auf der andern. Uebrigens zeigen die Duodenalepithelien die Fe-Reaction in der gleichen Weise, wie soeben beschrieben, auch im frischen Zupfpräparat.

Wo die Epithelien sich färben, zeigt auch das Stroma der Zotten häufig, aber durchaus nicht bei allen, Grünfärbung. Dieselbe pflegt an der äusseren (durch die Härtung von der Epithelschicht zurückgezogenen) Begrenzungslinie am intensivsten zu sein. Uebrigens ist sie meist diffus, nur ausnahmsweise so an gruppenweise gelagerte Körnchen gebunden, dass man diese als Leukocyteneinschlüsse deuten kann. Ohne gleichzeitige Fe-Reaction der Epithelien sind solche Fe-haltigen Leukocyten übrigens nur einmal, bei einer normalen Maus, notirt.

Der Fe-Gehalt der Duodenalepithelien fand sich nun bei allen Arten der Fe-Nahrung und bei dem geringen Gehalt von 0,1 Proc. Fe nur etwas geringfügiger als bei höherer Dosirung. Einen Tag nach Aussetzen der Fe-Nahrung war er schon erheblich geringer, 2 Tage darnach nur noch sehr schwach oder ganz verschwunden (Serie IV, 2, 3). Etwas länger scheint der Fe-Gehalt der Zottenstromata sich zu halten. Erheblich länger dauerte der Fe-Gehalt der Duodenalepithelien in Versuchsreihe I. Wie schon oben erwähnt, lag dies theilweise gewiss in einem Fehler der Versuchsordnung, welche die Fe-Zufuhr durch Fressen des Kothes nicht ganz ausschloss, denn auch der Darminhalt dieser Thiere blieb noch Fe-haltig, — vielleicht machte es auch die Masse der Fe-Zufuhr, dass die Epithelien sich nicht ganz so schnell ihres Fe-Gehalts entledigen konnten.

Nur in Versuchsreihe II bei Ferr. hydricum-Käse mit 1 Proc. Fe blieb es aus den oben erörterten zufälligen Gründen unentschieden, ob Fe von den Duodenalepithelien aufgenommen war; die grosse Menge des gerade in dieser Form gereichten Fe hatte die Thiere in ihrer Ernährung augenscheinlich geschädigt; die zehnfach-kleinere Dosis in Reihe VI wurde gut vertragen und resorbirt.

Von den normalen Mäusen zeigten 4 keine Fe-Reaction der Epithelien, nur die fünfte, unter den gleichen Verhältnissen gehalten, liess solche sehr deutlich erkennen; sie zeigte auch Fe-Reaction im Stroma der Duodenalzotten, sowie sehr ausgesprochen in Mesenterialdrüsen und Nieren. Dieses Thier muss also reichlicher Fe zugeführt bekommen und zugleich auch ausgeschieden haben; — auf welche Weise ist freilich nicht festzustellen, doch ist der Vorgang bei der Ubiquität des Fe leicht verständlich; das Thier braucht nur einen rostigen Nagel des Käfigs öfter als andere benagt zu haben.

Diejenige Stelle des Darmes, welche am constantesten Fe enthält, ist der obere Dickdarm: die Submucosa zeigt hier fast ausnahmslos Fe-Reaction, theils in fixen, theils in Wanderzellen; die Grünfärbung ist meist eine intensive und betrifft bald einzelne Körnchen des Zellinhaltes, bald daneben in diffuser Form die ganze Zelle; die Fe-haltigen Zellen pflegen gruppenweise zu liegen, bei übrigens sehr verschiedener Zahl und Grösse der Gruppen: in der eigentlichen Submucosa und deren Fortsetzung in die bei der Maus im oberen Dickdarm sehr ausgebildeten Schleimhautfalten (Fig. 10), sowie in dem spärlichen zwischen den tubulären Drüsen gelegenen Bindegewebe, so dass in der Flächenansicht das Bild eines grünlichen Netzwerkes entstehen kann. Diese Fe-Reaction in der Submucosa des Dickdarmes findet sich fast ausnahmslos, auch bei normalen Mäusen, scheint aber nach längerer Fe-Fütterung, wenn auch in sehr verschiedenem Maasse zuzunehmen.

Nur in einer kleinen Zahl von Fällen zeigen auch die Epithelien des oberen Dickdarmes Fe-Reaction. Bald ist es diffus grüne Färbung, bald sind es Körnchen, die nahe der freien Fläche oder nahe dem festsitzenden Ende der Zelle liegen (Fig. 11). Diese Fe-haltigen Epithelien finden sich selten auf grösseren Strecken, sondern meist gruppenweise, weniger auf den Kuppen der Schleimhautfalten als an anderen Stellen, oft geradezu im Grund einer Falte.

Zuweilen bekommt man Bilder, welche sich am besten als Durchwanderung Fe-beladener Leukocyten zwischen den Drüsen und durch das Epithel hindurch deuten lassen (Fig. 12). Ganz vereinzelt fand sich solch Bild auch im Dickdarm einer normalen Maus.

Die Zellen der Schlauchdrüsen zeigten niemals Fe-Reaction; dagegen fand sich einige Male im Lumen einer solchen Drüse eine Masse von intensiver Fe-Reaction, die wir nicht bestimmt zu deuten wagen; es könnte von aussen eingedrungener Fe-haltiger Darminhalt sein, es könnte das Fe durch ausgewanderte Leukocyten erst dahin gelangt sein.

Weniger intensiv, aber sonst sehr ähnlich wie im Dickdarm, war die Fe-Reaction im Blinddarm; die Bindegewebszellen der Submucosa zeigten sie mit wenigen Ausnahmen (auch bei Normalthieren), die Epithelien nur in einer Minderzahl von Fällen, spärlich und nur nach Fe-Fütterung.

Der etwa zu erhebende Verdacht, die Fe-Reaction der Epithelien habe auf postmortaler Imbibition vom Inhalt her beruht, ist zurückzuweisen, denn, wenn solcher Vorgang auch hier und da einmal als möglich zugegeben werden muss, so war er doch für die von uns

beschriebenen Präparate nach Lage und Beschaffenheit des Darminhaltes in jedem Falle auszuschliessen.

Im Dünndarm, der allerdings nicht in allen Fällen untersucht wurde, zeigten die Epithelien niemals Fe, die Submucosa nur 2 mal an ganz vereinzelten Stellen in ähnlicher Weise, wie das Coecum. Wurde ein Solitärfollikel vom Schnitt getroffen, so zeigte er ähnliche Reaction wie die Mesenterialdrüse.

Auch der Magen zeigte in den Epithelien und Drüsenzellen niemals Fe, dagegen kamen in der Submucosa, namentlich an der Basis einer grösseren Falte, kleinere Herde Fe-haltiger Zellen vor.

Die Mesenterialdrüsen der Maus scheinen ein ziemlich zusammenhängendes lymphatisches Gebilde darzustellen, das bei glücklicher Schnittrichtung in grosser Ausdehnung getroffen wird. Hier zeigten sich unregelmässig in den peripheren Theilen einzelne Lymphkörper, doch nur schwach, grünlich gefärbt oder mit dunklen grünen Körnchen erfüllt. Diese Zellen sind auf den peripheren Theil der Drüse beschränkt, bei normalen Thieren ganz vereinzelt, nach Fe-Fütterung stets reichlicher und stärker Fe-haltig, lassen dann eine netzförmige Anordnung erkennen (Fig. 6). —

Auch für das blosse Auge zeigten die in NH_4S gelegten Organe vielfach ihren Fe-Gehalt durch die Grünfärbung an, namentlich Leber und Milz. Werthvoll war die makroskopische Betrachtung besonders für den Intestinaltractus, an welchem die ungleiche Vertheilung der Fe-Reaction durch mikroskopische Untersuchung doch nicht so eingehend verfolgt werden konnte.

Während der Magen auch bei den Fe-Thieren niemals Grünfärbung zeigte, war bei diesen die Duodenalschleimhaut von der Pylorusgrenze an tiefschwarz grün auf 2—3 cm, von da ab wurde die Färbung blasser und fleckig und ging nach etwa 4 cm in die gelbgrüne oder gelbliche Färbung der Dünndarmschleimhaut über.

„Normale" Mäuse verhielten sich verschieden; während bei einigen die Schleimhaut des Duodenums sich von der des Dünndarmes kaum unterschied, war sie bei anderen merklich grüner und selbst dunkelgrün, — letzteres bei den Thieren, die auch mikroskopisch Fe-Gehalt der Duodenalepithelien gezeigt hatten; in einem Falle (Nr. II der Tabelle) war die Färbung durch stärkeren Fe-Gehalt der Submucosa bedingt, dementsprechend an der Serosaseite mit Lupe in Form grünlicher Linien, wohl entsprechend der Basis von Schleimhautfalten, sichtbar.

Die Peyer'schen Platten zeigten bei den meisten Thieren, besonders an der Serosa-Seite, entsprechend der Mitte jedes Lymphfollikels, Fe-Reaction, im allgemeinen stärker bei den Fe-Thieren

und in dem oberen Theil des Darms, auch wenn die Fe-Fütterung schon einige Zeit ausgesetzt war; dasselbe gilt von den Mesenterialdrüsen und den lymphatischen Gebilden längs des Mesenterialansatzes, welcher dadurch oft tiefschwarzgrün gefärbt erschien.

Am Dickdarm war der obere Theil stets deutlich grün durch den Fe-Gehalt der Submucosa; die convergirenden Schleimhautfalten dieses Darmtheils erschienen von der Serosa-Seite aus als besonders dunkle, grüne Linien. In der Mitte des Dickdarms war die Schleimhaut meist blasser, kaum grünlich, der unterste Theil stets wieder dunkler. Der Grad dieser diffusen Färbung in den verschiedenen Theilen des Dickdarms hing von der wechselnden Menge des interglandulär gelegenen Fe ab, indem die Schleimhaut bei Lupenvergrösserung eine mehr oder weniger ausgesprochene feinpolygonale, grünliche Zeichnung zeigte. Die Fe-Reaction des Dickdarms fand sich bei allen Thieren, durchschnittlich viel stärker nach längerer Fe-Fütterung, auch wenn dieselbe schon eine Reihe von Tagen ausgesetzt war.

Das Coecum zeigte gewöhnlich etwas schwächere Fe-Reaction, als der obere Dickdarm.

Versucht man, die vorstehenden Befunde zu deuten, so ergiebt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit für Milz und Leber eine Aufspeicherung von Fe und damit eine Bestätigung der Versuche von Hall.

Die Niere zeigte nur einige Male nach Ferratin und Ferr. hydricum und einmal (Maus V) ohne medicamentöse Fe-Zufuhr eine Reaction einzelner Rindenkanälchen, die wohl eine Fe-Ausfuhr auf diesem Wege bedeutet; warum sie gerade nur in diesen Fällen stattfand, müssen wir dahingestellt sein lassen.

Die Befunde am Intestinaltractus ergeben unzweideutig eine Resorption des Fe im Duodenum. Ein Fe-Albuminat durchdringt im gelösten Zustande den Grenzsaum der Epithelzelle (in diesem selbst fanden sich niemals Fe-Körnchen), wird aber innerhalb der Zelle sofort feinkörnig niedergeschlagen. Weiterhin gelangt das Fe in den centralen Zottentheil und in die Mesenterialdrüsen. Den letzten Theil dieses Weges legt es gewiss durch Vermittelung von Lymphkörpern zurück, den ersten Theil des Weges, den Körper der Epithelzelle, scheint es ziemlich rasch zu durchwandern, da es in deren unteren zwei Dritteln nur sehr selten angetroffen wird, auch deutet die zuweilen vorkommende diffuse Reaction der Epithelzelle und die des Zottenstromas am Rande darauf hin, dass das Fe hier, zum

Theil wenigstens, vorübergehend in Lösung gegangen ist und vielleicht auch von den Blutcapillaren der Zotte aufgenommen wird.

Die grosse Aehnlichkeit des Vorganges der Fe-Resorption mit dem der Fettresorption springt sofort in die Augen.

Den vorbeipassirenden Fe-Albuminaten gegenüber müssen die Duodenalepithelien also ganz besondere, von den übrigen Darmepithelien verschiedene Anziehungskraft besitzen, da Magen und Dünndarm Fe sicher nicht aufnehmen; vielleicht sind es auch die diesem Darmtheil eigenthümlichen chemischen Verhältnisse des Inhalts, die Gegenwart von Pankreassaft und Galle, der Uebergang von der sauren in die alkalische Reaction, welche gerade hier eine resorptionsfähige Fe-Verbindung zu Stande bringen.

Man könnte noch auf den Gedanken kommen, dass rein mechanische Kräfte das Eindringen feinkörniger Fe-Niederschläge in die Duodenalepithelien bewirken. Wenig wahrscheinlich ist dies freilich deshalb, weil sich die gleichen feinen Körnchen dann doch auch in irgend welchen anderen Epithelien des Intestinaltractus wohl einmal finden würden.

Um aber diesen Einwand direct zu prüfen, haben wir drei Mäuse, 3—4 Tage hindurch, mit feinkörnigem Zinnober gefüttert, der ebenso wie die Fe-Präparate mit Käse innig vermischt wurde. Niemals konnten wir wahrnehmen, dass die Zinnoberkörnchen in irgend einem Theil des Darmes von den Epithelien aufgenommen wurden; ebenso wenig waren solche Körnchen in der Schleimhaut, den Mesenterialdrüsen oder irgend einem der anderen Organe nachweisbar. Die Untersuchung wurde in derselben Weise wie bei den anderen Thieren ausgeführt und lieferte uns bezüglich des Fe-Gehaltes einen Theil der Befunde der Normalthiere (No. III—V der Tabelle).

Da auch ohne beabsichtigte Fe-Zufuhr bei „normalen" Mäusen mehrfach makroskopische (und auch mikroskopische) Fe-Reaction der Duodenal-Schleimhaut gefunden wurde, scheint zufällig genossenes oder in der Nahrung enthaltenes Fe dieselbe schon erzeugen zu können. Für das blosse Auge kann sie schon bei einem so geringen Fe-Gehalt sichtbar werden, dass mikroskopisch eine Färbung der Epithelien nicht sicher erkennbar ist. —

Wir kommen zur Deutung der Befunde im Dickdarm und Coecum.

Auf den ersten Blick könnte die Fe-Färbung der Epithelien hier auch auf Resorption bezogen werden (Flüssigkeitsresorption findet in diesen Darmtheilen ja sicherlich statt); die diffuse Färbung und die andere Vertheilung in der Zelle würde nur auf andere chemische Vorgänge dabei hinweisen. Indessen ist die Fe-Reaction der Epithelien doch zu selten, örtlich zu unregelmässig vertheilt und manchmal gerade in der Faltentiefe besonders deutlich. Viel wahrschein-

licher ist es, dass die Epithelfärbung mit der Ausscheidung des Fe zu thun hat. Diese Ausscheidung geht durch Auswanderung Fe-haltiger Leukocyten vor sich, die auch normal in der Submucosa des Dickdarms stets vorkommen und der wir auf verschiedenen Etappen von hier bis zum Epithel begegneten; ein Theil dieser Leukocyten mag das Epithel direct durchwandern, von andern mag das Fe-haltige Material zunächst an die Epithelien abgegeben und erst mit deren Abstossung wirklich ausgeschieden werden. Weiter unten werden noch Momente, welche diese Ansicht zu stützen geeignet sind, angeführt werden. Für diese Ansicht spricht auch, dass nach Fe-Fütterung, besonders von längerer Dauer, der Fe-Gehalt der Submucosa in Coecum und Dickdarm zunimmt.

Neben den Mäusen der oben geschilderten Versuchsreihen haben wir auch andere Thiere der Untersuchung unterzogen, zumal der eine von uns schon früher bei einigen in gewissen Abschnitten der normalen Darmschleimhaut sehr intensive Fe-Reaction gefunden hatte.[1]) Obwohl dabei nur eine beschränkte Anzahl von Thieren zur Verwendung kam, dienen die Befunde durchaus zur Bestätigung und Ergänzung der bei Mäusen gewonnenen Ergebnisse.

Bei 2 normalen weissen Ratten blieb der Magen mit NH_4S gelb bis hellgrünlich, während das Duodenum auf etwa 4 cm sich dunkelgrün färbte; diese etwas fleckige Färbung wurde auf den nächsten 6 cm allmählich heller, der Dünndarm war weiterhin ganz blass, nur die Follikel der Peyer'schen Platten hoben sich durch eine irisförmige dunkelgrüne Zeichnung auf der Serosaseite ab. Die gleiche starke Fe-Reaction gaben die Mesenterialdrüsen. Das mikroskopische Bild der Duodenalzotten glich ganz dem der Maus: reichliche, dunkelgrüne Körnchen in den Epithelzellen, nahe deren freiem Saume, im Zottenstroma diffuse Fe-Reaction, besonders an dessen peripherer Contour, aber auch körnig in Leukocyten.

Der Blinddarm etwas stärker grün als der Dünndarm; der Dickdarm in den oberen 3 cm dunkler grün,' oben heller und erst ganz unten wieder grünlicher.

Mikroskopisch boten die Epithelien am Dünndarm, Dickdarm, Coecum keine Fe-Reaction, die Submucosa zeigte nur im Coecum und oberen Dickdarm spärliche stark Fe-haltige Zellen, sehr ungleich vertheilt. Die Leber zeigte zweifelhafte, die Niere in zahlreichen gewundenen Harnkanälchen schwache, aber ganz deutliche Fe-Reaction.

1) Literaturverzeichniss Nr. 13, S. 8.

In der Milz war diese nicht nur in der Pulpa, sondern auch an den Follikeln in Form eines centralgelegenen grünlichen Ringes sichtbar.

Ernährt waren die Ratten mit Brot, doch waren ihnen von dem Drahtgitter ihres Käfigs wohl kleine Mengen von Fe-Rost zugänglich gewesen.

Meerschweinchen wurden drei untersucht, welche in gewöhnlicher Weise mit Kohl und Kartoffelschalen ernährt waren. Der Magen gab bei keinem der Thiere Fe-Reaction. Bei zweien von ihnen enthielten die Duodenalepithelien, nahe dem freien Saume, reichlich Fe-haltige Körnchen; dieselben sind feiner, aber zahlreicher als bei der Maus, liegen nur im äusseren Viertel der Zelle, etwas entfernt vom freien Rande. Die Fe-haltigen Epithelien stehen gruppenweise auf verschiedene Zotten vertheilt, nicht ausschliesslich auf den Zottenspitzen, doch in deren Nähe. Das Zottencentrum enthielt relativ zahlreiche Leukocyten mit gröberen Fe-Körnern.

Für das blosse Auge war die Duodenalschleimhaut des einen Thieres auf 8—10 cm fleckig dunkelgrün, während die des andern auf grasgrünem Grunde schwärzlichgrüne Flecken zeigte. Der ganze Dünndarm war bei beiden Thieren vollkommen blass, im untersten Theil etwas deutlicher grün, mikroskopisch Fe-frei. Bei dem dritten Meerschweinchen unterschied sich die Duodenalschleimhaut nicht von der Farbe des übrigen Dünndarmes.

Die Follikel der Peyer'schen Platten, sowie der Mesenterialdrüsen zeigten bei allen drei Thieren in ihrem peripheren Theil (M und m)[1]) sehr deutliche Fe-Reaction.

Der Blinddarm wurde durch NH_4S dunkelgrün bis schwarz; die Lupe zeigte namentlich auf der Faltenhöhle eine fein polygonale Zeichnung (Fig. 18); bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass Oberflächen- und Drüsenepithelien vollkommen eisenfrei sind und die Eisenfärbung die Drüseninterstitien betrifft (Fig. 19 u. 20); sie findet sich hier an Zellen von 16—24 μ (meist Rund-, seltener Spindelzellen), theils diffus, theils in Form schwarzgrüner Körner von $^1/_2$—4 μ Durchmesser; diese Zellen liegen in ein- bis mehrfacher Lage zwischen den Drüsen. Im unbehandelten Präparat erscheinen die Fe-haltigen Körnchen grösstentheils bräunlich, doch nicht alle, denn sie sind nicht so zahlreich, wie im NH_4S-Präparat. Auch für das blosse Auge erscheint die frische Blinddarmschleimhaut hellbräunlich.

Die Dickdarmschleimhaut ist in ihrem oberen Theil mit NH_4S blassgrün bis dunkelgrün (nicht im ganzen Umfang gleichmässig) weiter abwärts etwas heller, in der unteren Hälfte wieder dunkler

1) M = makroskopisch; m = mikroskopisch.

grün; das mikroskopische Bild ist das gleiche polygonale wie im Coecum, nur die Fe-Reaction weniger intensiv und weniger ausgedehnt. Die Submucosa hier reicher an Fe-haltigen Zellen als dort.

Die Intensität der Fe-Reaction im Blind- und Dickdarm ist bei den 3 Thieren etwas verschieden.

Leber und Nieren zeigten keine Fe-Reaction, die Milz sehr deutliche, nur auf die Pulpa beschränkt. Die Nebenniere (nur bei einem Thier untersucht) zeigt nahe dem Centrum einige Fe-haltige Zellen im Parenchym und in den Gefässscheiden.

Auch die Meerschweinchen zeigen also eine auf das Duodenum beschränkte Fe-Resorption, die zum Theil jedenfalls den Lymphbahnen folgt. Ob das Fe in diesem Fall nur aus der Nahrung stammte oder (trotz hölzernen Käfigs) anderweitig (etwa aus der Torfstreu) eingeführt war, ist nicht zu entscheiden. Die Fe-Anhäufung in der Submucosa des Dickdarms und Blinddarms entspricht dem Befund bei der Maus, nur ist sie, namentlich im Blinddarm, sehr viel massenhafter.

Kaninchen. Beim normalen Thier zeigt der Magen M keine, das Duodenum nur eine mässige fleckig-grünliche Färbung. An diesen Stellen sind die Zottenspitzen schwarzgrün und zeigen m Fe-Gehalt der Epithelien und des Centraltheils.

Der Dünndarm ist blassgrün, das Coecum schwarzgrün durch NH_4S (auch bei 12tägiger ausschliesslicher Haferfütterung). Bei schwacher Vergrösserung (Fig. 13) erkennt man, dass die Färbung der Höhe der feinen Schleimhautfältchen entspricht und die so entstehende Zeichnung sich von der beim Meerschweinchen durchaus unterscheidet. Diese Färbung ist auf der glatten Schleimhaut viel ausgesprochener als auf dem Ueberzug der grossen querlaufenden Schleimhautfalten (Fig. 14). Das Mikroskop zeigt, dass sie fast ausschliesslich die Epithelien betrifft; in diesen liegen bald nahe der Oberfläche, bald mehr in der Tiefe eckig-rundliche bis ovale Körner von 1—8 μ Durchmesser (vgl. Fig. 17). Ohne Reagens sind diese Fe-haltigen Körner nicht erkennbar; sie sind nicht bräunlich (das Fe vielleicht in Oxydulverbindung?), einige von ihnen vielleicht optisch und durch etwas geringere Carminfärbbarkeit von dem übrigen Zellprotoplasma unterschieden. Die Fe-haltigen Epithelien finden sich gruppenweise, unregelmässig vertheilt, meist auf der Höhe der feinen Schleimhautfältchen (Fig. 15). Die Submucosa enthält nur sehr spärliche Fe-haltige Zellen.

Für das blosse Auge erscheint die Blinddarmschleimhaut des Kaninchens zwarvon leicht braun-grauem Ton, aber nicht so ausgesprochen braun, wie die des Meerschweinchens. Die NH_4S Reaction war zwar

individuell verschieden ausgesprochen, aber bei den von uns untersuchten Thieren, wenigstens in einem Theil des Coecum, stets vorhanden. Der aus Lymphfollikeln gebildete Processus vermiformis bot keine Fe-Reaction.

Die Dickdarmschleimhaut zeigte die Fe-Reaction weniger ausgesprochen als der Blinddarm und sehr ungleichmässig vertheilt. An den betreffenden Stellen war der mikroskopische Befund wie im Coecum (Fig. 17).

Fig. 16 stammt von der Blinddarmschleimhaut eines Kaninchens, welches 32 Tage zuvor Fe-Oxydhydrat in wässriger Suspension, unter die Haut gespritzt, erhalten hatte [1]); hier ist die Fe-Reaction der Epithelien noch stärker, auch in der Submucosa deutlicher. ausgesprochen.

Mit Fe-Fütterung wurde nur ein Versuch gemacht, indem ein 3 Monate altes Kaninchen neben gemischtem Futter 3 Tage hindurch mittelst Schlundsonde je 0,1 metallisches Eisen als Eisenpepton-Lösung erhielt. Die Duodenalschleimhaut erschien bei diesem Thier bis weit in den Dünndarm hinab mit NH_4S intensiv grün in unregelmässig fleckiger Vertheilung; auf mikroskopischen Schnitten hier und da diffuse Fe-Reaction der Epithelien, im Zottencentrum häufig diffuse und grobkörnige Fe-Reaction, hier und da auch in Submucosa; in Coecum und Dickdarm der gleiche Befund wie beim Normalthier, nur ist M die Grünfärbung dunkler und m die Fe-Reaction der Epithelien nicht nur intensiver und verbreiteter, sondern auch dadurch verschieden, dass die Epithelien neben den groben auch viel feine Körner und ausserdem diffuse Fe-Reaction zeigen, welche oft an dem aufsitzenden Theil der Zelle besonders intensiv ist; Bindegewebe und Submucosa sind auch hier sehr wenig Fe-haltig.

Die Fe-Resorption im Duodenum ist also sogar nach Eisenzufuhr (wohl zufälliger Weise) geringer, als selbst beim normalen Meerschweinchen; über die Befunde im Dickdarm siehe unten.

Bei einem normalen älteren Hund fanden wir weder M noch m Fe-Reaction in irgend einem Theil des Intestinaltractus, nur im Pylorustheil des Magens das unterste Viertel der Schleimhaut M intensiv grün; m die Cylinderepithelien im Grunde der Schlauchdrüsen diffus und feinkörnig grün.

Bei einem 3 Tage mit Fe-Peptonatkäse gefütterten Hund (0,25 Fe pro die) fanden sich nur in der Submucosa des Magens einzelne Fe-reagirende Zellen, sonst aber, auch mikroskopisch, keine Spur von Fe-Reaction.

1) Siehe Literaturverzeichniss Nr. 13. S. 24.

Schliesslich sei noch der Befund bei einem Frosch erwähnt, der nach der Wintergefangenschaft Anfang März untersucht wurde. Mikroskopisch fand sich an Schnitten der Dickdarmschleimhaut Fe-Reaction sowohl auf der Höhe als auch im bindegewebigen Centrum der Falten (vgl. Fig. 7, 8, 9); es finden sich Fe-haltige Körner in Leukocyten; diese sind vom Bindegewebe an durch die ganze Dicke des Epithels bis zur Oberfläche zu verfolgen. An einigen Stellen schienen auch die Darmepithelien nahe ihrem freien Saum Fe in diffuser und körniger Form zu enthalten. Im oberen Dünndarm lagen ebenfalls Fe führende Leukocyten, nur in geringerer Zahl, zwischen den Epithelien, einer der Leukocyten zur Hälfte noch im Epithel steckend, zur andern frei in das Lumen des Darms hineinragend. Die Epithelien selbst sind hier Fe-frei.

Diese Bilder können wohl nur auf Fe-Ausscheidung durch Auswandern von Leukocyten gedeutet werden; die Epithelien dürften (wenn die Fe-Reaction überhaupt mit Sicherheit auf sie zu beziehen ist), das Fe durch jene von unten her erhalten haben. Auch die schwache Fe-Reaction, welche einige der im Darm gelegenen Infusorien zeigten, dürfte für Ausscheidung des Metalles sprechen. Die Bilder auf Fe-Resorption zu deuten, ist bei der langen Winterinanition des Frosches wohl kaum statthaft.

Wenn auch wegen der offenbar bestehenden individuellen Differenzen, zur Aufklärung aller Einzelheiten, eine grössere Zahl von Thieren untersucht werden müsste, so lassen sich doch schon jetzt aus diesen Befunden bei den verschiedenen Thieren gewisse Schlüsse ziehen: Die bei den Mäusen beobachtete Resorption des Fe im Duodenum findet sich auch bei Ratte und Meerschweinchen und zwar nach den Lymphwegen hin gerichtet. Da sie auch ohne specielle Fe-Darreichung gefunden wird, stammt das Fe entweder aus den Nahrungsbestandtheilen selbst oder aus gelegentlicher anderweitiger Zufuhr. Letztere einfach als zufällig anzunehmen, ist bei den 4 verschiedenen Thieren nicht gerade wahrscheinlich, möglicherweise spielt ein instinktives Fe-Bedürfniss der Thiere dabei mit; jedenfalls muss die mikrochemisch nachweisbare Fe-Resorption bei diesen Thieren, als im Bereich der Norm liegend, angesehen werden.

Nicht ganz so evident war die Fe-Resorption im Duodenum der von uns untersuchten Kaninchen.

Sehr überraschend sind die Fe-Befunde im Dickdarm und namentlich im Coecum bei normalen Kaninchen und Meerschweinchen, freilich besteht zwischen beiden Thierarten ein wesentlicher Unterschied:

während die Fe-haltigen Körner beim Meerschweinchen, braun gefärbt, sich ausschliesslich im bindegewebigen Theil der Schleimhaut finden, sind sie hier beim Kaninchen äusserst spärlich, dagegen sehr reichlich und dabei farblos in den Epithelien. Eine befriedigende sichere Deutung dieser Befunde erscheint uns zur Zeit nicht möglich. Bei der sonst bekannten resorbirenden Function des Coecum und nach dem einen Versuch mit Fe-Peptonfütterung könnte man den Fe-Gehalt der Epithelien wohl auf Resorption deuten; indessen spricht dagegen die grobe Körnung des Fe und die durch chemische Analyse nachgewiesene Ausscheidung des Fe durch die Darmschleimhaut. Die Befunde beim Frosch und bei der Maus würden die Deutung unterstützen, dass den Epithelien das Fe durch auswandernde Leukocyten zugeführt wird, um dann durch sie, vielleicht erst mit Abstossung der Zelle, nach der Darmhöhle hin ausgeschieden zu werden. Für die Ausscheidung würde weiter noch die Thatsache sprechen, dass nach subcutaner Einverleibung von Fe_2O_3 die Menge des Fe in den Epithelien erheblich gesteigert war. Für beide Deutungen besteht als Schwierigkeit die geringfügige Fe-Reaction in der Submucosa; sie erfordert die Annahme, dass in dieser der Transport entweder sehr schnell oder in einer mikrochemisch nicht nachweisbaren Form geschehe.

Mit der gleichen, immerhin etwas gewagten, Hypothese, nur umgekehrt auf die Epithelien angewendet, könnte man versuchen, die Befunde beim Meerschweinchen zu Gunsten der Ausscheidung zu deuten; mit Annahme der Resorption lassen sich diese erst recht nicht vereinigen.

Die hier bestehenden Lücken können erst ausgedehntere Untersuchungen auch seitens der normalen Histologen aufklären, namentlich mangelt noch der Nachweis, wie das Verhältniss der Fe-haltigen Zellen der Submucosa zu den Blutgefässen ist.

Auffällig sind die fast ganz negativen Befunde beim Hund, sowohl betreffs der Resorption wie der Ausscheidung an allerdings nur 2 Thieren; wenn sie sich bestätigten, wäre auch hier an mikrochemisch nicht nachweisbare Verbindungen zu denken.

Kann die Fe-Resorption im Darm nunmehr als bewiesen angesehen werden, so ist ihr Befund bei „normalen“ Thieren (ohne Fe-Fütterung) von besonderer Wichtigkeit für die Widerlegung derjenigen Gruppe von Resorptionszweiflern, welche die Aufnahme medicamentösen Fe's vielleicht nothgedrungen zugeben, dasselbe aber als eine überflüssige Masse deuten, welche der Körper möglichst bald wieder

loszuwerden sucht. Die mikroskopischen Bilder lassen zwischen normalen und Fe-Thieren doch höchstens quantitative Unterschiede erkennen.

Der Intestinaltractus spielt im Fe-Stoffwechsel augenscheinlich eine sehr grosse Rolle; nicht nur für die erste Aufnahme, sondern auch für die schliessliche Ausscheidung; hier giebt es noch vieles zu erforschen: namentlich die zeitlichen Verhältnisse dieser Functionen, die Beziehungen des Darmkanals einerseits zu Leber und blutbildenden Organen andrerseits; endlich die augenscheinlich bestehenden Unterschiede zwischen den einzelnen Species bezüglich der Ausscheidung. Sie betreffen nicht nur den Darmkanal; bei Ratte und Maus scheint abweichend von den andern Thieren auch die Niere normal an der Ausscheidung betheiligt sein zu können. Auf den Menschen werden deshalb die bei Thieren gewonnenen Ergebnisse nur mit Vorsicht übertragen werden dürfen; am ehesten scheint uns dies noch statthaft bezüglich der Resorption im Duodenum.

Nachdem wir unsere Versuche und das Manuscript beinahe abgeschlossen hatten, kamen uns zwei Arbeiten zur Kenntniss, die sich mit der unsrigen in mehreren Punkten berühren, — von W. S. Hall und von Macallum.

Zur Fortsetzung seiner früheren Versuche an Mäusen über Resorption des Carniferrin bereitete sich Hall ein Fe-freies Futter und verglich die Thiere, welche dieses Futter allein, und diejenigen, welche es mit Zusatz von Carniferrin erhalten hatten. Nicht nur die chemische Analyse und die Blutkörperzählung, sondern auch die mikroskopische Untersuchung erwies die Resorption des Fe. Wie wir, sah Hall dieselbe ausschliesslich in den Epithelien des Duodenum vor sich gehen. Wenn in der von ihm gegebenen Abbildung die Fe-Körnchen nicht so zahlreich und nicht durchgehends so fein sind, wie bei uns, so mag dies in der Verschiedenheit der Reagentien (H. Ferrocyan, — wir NH_4S) begründet sein. Im centralen Zottentheil erhielt Hall keine Fe-Reaction; da er nun in einem früheren Versuche (l. c. S. 481) in der Brustganglymphe des Hundes 4—10 Stunden nach Carniferrin-Fütterung nur Spuren von Fe fand, vermuthet er, dass das Fe direct in die Blutgefässe der Darmzotten übertrete. Wenn dies auch für einen Theil des Fe nicht ausgeschlossen erscheint, so zeigen unsere Befunde doch positiv, dass mindestens ein anderer Theil des Fe den Weg der Lymphbahnen einschlägt; da es hierbei in den Lymphkörpern enthalten ist, erklärt es sich auch, dass das Fe so kurze Zeit nach der Einfuhr in der Brustganglymphe nicht gefunden werden konnte.

Die mikrochemischen Befunde an Leber, Milz und Niere decken sich im Wesentlichen mit den unsrigen; abweichend ist nur, dass wir die Fe-Ablagerung vorwiegend im portalen, Hall vorwiegend im centralen Theil der Leberläppchen findet. Auffällig erscheint die Angabe, dass die Milz nur in den ersten Wochen der Fütterung Fe-reicher sein, und dann zu Gunsten der Leber wieder Fe-ärmer werden soll; dass auch die

Duodenalepithelien bei mehrwöchentlicher Fütterung nur sehr wenig Fe enthalten; man würde dies (was Hall nicht thut) dahin deuten können, dass der mit Fe gesättigte Organismus die weitere Resorption verweigert.

Die Arbeit von Macallum ist zwar schon 1894 erschienen, aber an einem uns weniger zugänglichen Orte. M. untersucht mikrochemisch, hauptsächlich mit Ferrocyan, seltener mit NH_4S. Fe-Reaction findet er, wie wir, bei normalen Meerschweinchen im Duodenum, aber fast nur subepithelial und in Leukocyten, während nach Fe-Fütterung (Peptonat, Phosphat, Sulfat und Chlorid) es auch die Epithelien und zwischen ihnen gelegene Leukocyten reichlich enthalten sollen; letzteres haben wir an dieser Stelle niemals gesehen. Bei grösseren Dosen fand Macallum als Fe-haltig auch Leukocyten in den Capillaren des Darmes und die Capillarwand selbst. Von hier gelange das Fe durch die Blutbahn zur Leber.

Die Ausscheidung des Fe lässt Macallum bei Meerschweinchen durch die Lieberkühn'schen Drüsen geschehen, da im Dünn-, Blind- und Dickdarm das Secret, d. h. das Lumen derselben Fe-Reaction zeigte; wir sahen dies nur ausnahmsweise und haben es auf andere Weise erklärt. Oberflächen und Drüsenepithel selbst gab Macallum ebenso wenig wie uns Fe-Reaction. In der Leber fand M. Fe-Reaction nicht nur in den Leberzellen der Läppchenperipherie, sondern auch in den Gallengangsepithelien. Der sonstige Inhalt der Arbeit steht mit der unsrigen nur in loser Beziehung.

Wo Macallum andere Befunde hat als wir, mag dies theilweise an der Benutzung der nicht ganz zuverlässigen Ferrocyanreaction gelegen haben.

Ergebnisse.

Das bei Mäusen medicamentös zugeführte Fe wird ausschliesslich im Duodenum resorbirt und jedenfalls theilweise durch die Lymphwege den Mesenterialdrüsen zugeführt, theilweise vielleicht durch die Blutgefässe resorbirt.

Wahrscheinlich wird auch das sogenannte „Nahrungseisen“ an der gleichen Stelle resorbirt (Meerschweinchen, Ratte).

Für die gereichten Fe-Präparate (Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat, Ferrumhydricum) war ein Unterschied der Resorption nicht erkennbar. Sehr grosse Dosen des Fe machten in Form des Eisenoxydhydrats Störungen der Ernährung, in Form des Carniferrin nicht.

Die Ausscheidung des Fe geschieht bei Maus, Frosch, Kaninchen, Meerschweinchen durch die Schleimhäute des Coecum und Dickdarms; doch scheinen die einzelnen Darmtheile je nach der Thierspecies in verschiedenem Grade an der Ausscheidung betheiligt zu sein.

Die Ausscheidung scheint in zeitlichen und örtlichen Schüben durch Auswanderung von Leukocyten und Abstossung von Epithelien stattzufinden. Bei Maus und Ratte nimmt auch die Niere an der Fe-Ausscheidung Theil.

Literaturverzeichniss.

1. Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852. S. 216 u. 411.
2. Bunge, Ueber die Assimilation des Fe. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1885. Bd. III. S. 49.
3. Bunge, Verhandlungen des Congr. f. innere Medicin 1895.
4. R. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Fe. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XV. S. 371. 1891.
5. W. S. Hall, Ueber das Verhalten des Fe im Thierorganismus. Archiv für Anatomie u. Physiologie. Physiol. Abth. 1896. S. 49–84.
6. W. S. Hall, Ueber die Resorption des Carniferrin. Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiol. Abth. 1894. S. 455.
7. Jacobi, Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Fe-Salze. Archiv f. exper. Pathol. 1891. Bd. XVIII. S. 257.
8. Kobert, Samoiloff und Lipski in den Abhandlungen des pharmakolog. Instituts zu Dorpat 1891 u. 1893. Bd. VII u. IX.
9. Kunkel, Zur Frage der Fe-Resorption. Pflüger's Archiv 1891. Bd. L.
10. Kunkel, Blutbildung aus anorgan. Fe. Pflüger's Archiv. Bd. LXI. S. 595. 1895.
11. A. B. Macallum (Toronto), On the absorption of iron in the animal body. The Journal of Physiology 1894. Vol. XVI. p. 268—297.
12. A. Mayer, De ratione qua ferrum mutetur in corpore. Dorpat 1850.
13. H. Quincke, Ueber Eisentherapie. Verhandlungen des Congr. für innere Medicin. München 1895 und Volkmann's Samml. klin. Vorträge. Neue Folge. Nr. 129.
14. Fr. Voit, Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Habilitationsschrift. München 1893.
15. H. F. C. Woltering, Ueber die Resorbirbarkeit der Fe-Salze. Zeitschrift f. physiol. Chemie 1895. Bd. XXI. S. 186—234.

Erklärung der Abbildungen.
(Taf. I–IV.)

Die Figuren auf Taf. I—IV stellen, wo nichts anderes bemerkt ist, Schnitte dar, die mit Schwefelammonium behandelt wurden und in Glycerin lagen.

Die Körner in den Duodenalepithelien sind an einigen Stellen zu grob gezeichnet, besonders in Fig. 3 und 5.

Fig. 1. Duodenum, Maus I. Serie III (6 Tage Fütterung mit Ferratinkäse (0,3 Proc.). Zotten im Längs- und Querschnitt $^{70}/_{1}$.

Fig. 2. Duodenum, Maus V. Serie I (9 Tage Carniferrinkäse (3 Proc. Fe), dann 5. Tage normale Nahrung). Zottenlängsschnitt $^{460}/_{1}$.

Fig. 3. Duodenum, Maus I. Serie III (6 Tage Ferratinkäse (0,3 Proc. Fe). Flächenansicht des Epithels nahe der Zottenspitze $^{750}/_{1}$.

Fig. 4. Duodenum, normales Meerschweinchen $^{150}/_{1}$.

Fig. 5. Dasselbe $^{500}/_{1}$.

In den vorstehenden Figuren sieht man die feinen Fe-haltigen Körnchen in den Epithelzellen nahe deren freiem Rand, sowie Fe-Reaction des Zottenstromas, theils in diffuser Weise an seinem äusseren Saum, theils an gröberen in Leukocyten eingeschlossenen Körnern.

Fig. 6. Mesenterialdrüse, Maus II. Serie IV (9 Tage Carniferrinkäse 0,3 Proc., 1 Tag andere Nahrung) 45/1. — Fe-haltige Leukocyten im corticalen Theil.

Fig. 7. Normaler Frosch (März). Schnitt durch Falten der Dickdarmschleimhaut 45/1.

Fig. 8. Dasselbe 500/1. Fe-haltige Leukocyten das Epithel durchwandernd.

Fig. 9. Dasselbe 500/1. Ausser den Fe-haltigen Leukocyten anscheinend auch Fe-Gehalt der Epithelien nahe deren freien Enden.

Fig. 10. Dickdarm, Maus II. Serie V. 11 Tage Fe-Peptonkäse (0,09 Proc.). Schnitt durch die Falten 45/1. In Submucosa und zwischen den Drüsen schwache Fe-Reaction, starke Fe-Reaction der Epithelien.

Fig. 11. Dickdarm, Maus II. Serie V (11 Tage Fe-Peptonkäse 0,09 Proc.). Dieselbe wie in Fig. 10 500/1. Schnitt nahe der Basis einer Falte. Fe-Reaction der Oberflächenepithelien (diffusgrün und mit schwarzgrünen Körnern), sowohl unter der freien Fläche wie in der Basis der Zellen.

Fig. 12. Dickdarm, Maus V. Serie I (9 Tage Carniferrinkäse, 5 Tage normale Nahrung). Fe-haltige Leukocyten in Submucosa, welche Fe-Körnchen durch das Epithel nach aussen zu schleppen scheinen.

Fig. 13. Normales Kaninchen, 2 Monate alt, Haferfütterung. Coecum. Flächenansicht, circa 15/1.

Fig. 14. Dasselbe. Coecum. Längsschnitt durch eine Falte 15/1.

Fig. 15. Dasselbe. Coecum. 60/1. Massenhafte grobe Fe-Körner in den Epithelzellen auf der Höhe der Falten.

Fig. 16. Kaninchen. Eisenoxydhydrat subcutan vor 32 Tagen Coecum. Schnitt durch eine Falte 50/1. Fe-Reaction der Epithelien noch stärker, auch in der Submucosa ausgesprochen.

Fig. 17. Normales Kaninchen. Dickdarm 500/1. Grosse und kleine Fe-Körner in den Epithelien.

Fig. 18. Normales Meerschweinchen. Coecum. Flächenansicht.

Fig. 19, 20. Die nach Alkoholhärtung und Celloidineinbettung erhaltenen Schnitte sind in Lithioncarmin gefärbt, mit Ferrocyan und Salzsäure behandelt, ausgewaschen, entwässert, in Balsam eingebettet. Die Präparate sind, statt mit NH_4S, in dieser Weise nur deshalb behandelt und abgebildet worden, um einen Vergleich mit Fig. 21 abzugeben.

Fig. 19. Normales Meerschweinchen. Coecum. Faltenlängsschnitt 45/1.

Fig. 20. Dasselbe. Coecum. Schleimhautflachschnitt 60/1. Die Drüsen- und Oberflächenepithelien vollkommen Fe-frei. Zahlreiche Fe-haltige Zellen im (submucösen und) interglandulären Bindegewebe.

XI.

Ueber directe Fe-Reaction in thierischen Geweben.

Von

H. Quincke
in Kiel.

(Hierzu Taf. III, IV, Fig. 21.)

Das Fe in thierischen Geweben durch directe Reaction mittelst NH_4S nachzuweisen, wurde zuerst von A. Mayer[1]) 1850 versucht; er legte den frischen Darm in verdünnte NH_4S-Lösung und zog aus den für das blosse Auge sichtbaren Farbenveränderungen Schlüsse auf den Fe-Gehalt der Darmschleimhaut. 1867 verwendete dann Perls[2]) Ferrocyankalium und Salzsäure zum directen Nachweis des Eisens in mikroskopischen Präparaten. Ich selbst[3]) habe seit Beginn meiner Beschäftigung mit der Eisenfrage das eine wie das andere Reagens für makroskopische wie mikroskopische Untersuchungen verwendet und habe sehr bald die Vorzüge des NH_4S gegenüber dem Ferrocyankalium kennen gelernt und vertreten. Erst neuerdings sind diese directen Eisenreactionen etwas mehr in Aufnahme gekommen, aber nicht immer ganz richtig angewendet worden, so dass ich es für angezeigt halte, das dabei zu beobachtende Verfahren noch einmal ausführlicher zu besprechen.

Während Fe aus wässeriger Lösung durch NH_4S als feinkörniges FeS gefällt wird, hindert, resp. verlangsamt die Gegenwart eines Eiweisskörpers in der Lösung diese Ausfällung bis zu einem gewissen Grade; auch das im Zellprotoplasma gleichmässig vertheilte Fe wird durch NH_4S nicht feinkörnig gefällt, sondern verleiht dem Zellkörper

---

1) De ratione que ferrum mutitas in corpore. Dorpat 1850.

2) Virchow's Archiv. Bd. XXXIX. S. 42. 1867.

3) H. Quincke, Ueber das Verhalten der Fe-Salze im Thierkörper. Reichert und du Bois-Reymond's Archiv f. Anat. u. hhysiol. 1868. S. 757. — Ueber Siderosis. Festschrift. Bern 1878. S. 57. — Zur Physiol. u. Pathol. des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 214. 1880. — Ueber Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. Neue Folge. Nr. 129. S. 2. 1895.

im mikroskopischen Bilde eine gleichmässige mehr oder weniger intensive Grünfärbung, während einzelne Fe-reichere Theile des Zellinhalts sich als dunkler grüne bis schwärzliche Punkte, Körner oder Klumpen, meist in ziemlich scharfer Umgrenzung, abheben, bei mässiger Färbung auch noch deutlich durchscheinend. Die Verbindung des Fe mit den vermuthlich eiweissartigen Bestandtheilen des Zellkörpers wirkt auch verlangsamend auf die Bildung des Schwefeleisens, so dass an manchen dieser Körner die Grünfärbung erst nach einigen Minuten, an anderen nach 30 Minuten oder mehr hervortritt. Grössere Concentration des NH_4S oder Zusatz von Ammonium causticum beschleunigt den Eintritt der Reaction und ist zuweilen Bedingung für ihr Eintreten überhaupt; es scheint einer gewissen Zeit und Massenwirkung zu bedürfen, um das Fe aus seiner organischen Verbindung herauszulösen; zuweilen ist die Fe-Reaction an dem frischen Organ gar nicht oder unvollkommen zu erzielen, während sie an dem mit Alkohol gehärteten schneller und deutlicher hervortritt; nur ganz ausnahmsweise wurde an der Leber das umgekehrte Verhalten beobachtet.

Zur Ausführung der Reaction lässt man die Organstücke oder die mikroskopischen Schnitte in dem reinen oder bis auf $^1/_{10}$ verdünnten NH_4S liegen, je nach dem Eintritt der vollen Färbung einige Minuten, bis eine Stunde. Der in Wasser schnell abgespülte Schnitt wird in Glycerin übertragen; längeres Auswaschen ist fehlerhaft, da bei Entfernung sämmtlichen NH_4S das gebildete Schwefeleisen durch Luftzutritt oxydirt und entfärbt wird. Das Glycerin eignet sich als Menstruum für die Schnitte, nicht nur weil es dieselben durchsichtiger macht, sondern namentlich auch wegen seines geringen Lösungsvermögens für Sauerstoff. Erst nach vollständiger Durchtränkung (etwa $^1/_2$ Stunde) treten die feinsten Körnchen von FeS mit genügender Deutlichkeit hervor, und durch passende Abstufung der Beleuchtung lässt sich von der Gewebstructur noch recht viel erkennen; nach 24 Stunden pflegen die Feinheiten empfindlicher Präparate (z. B. resorbirender Duodenalepithelien) schon eingebüsst zu haben, indem die Grünfärbung durch Oxydation abblasst und durch Diffusion an Schärfe verliert; gröbere und stärkere Fe-haltige Körner können ihre Färbung im Glycerin wochenlang bewahren.

Bei zu grossem Ueberschuss von NH_4S tritt milchige Trübung durch feinkörnig ausfallenden Schwefel ein; Färbemittel neben NH_4S anzuwenden, habe ich nicht als zweckmässig gefunden. Die Anwendung von Säuren ist selbstverständlich ausgeschlossen, ist aber nicht von allen Autoren vermieden worden (z. B. Berry.[1])

1) Zur Frage der Fe-Resorption. Diss. Zürich. 1892.

Weniger zweckmässig als bei alkoholgehärteten ist das NH_4S für frische Präparate, weil besonders das Bindegewebe zu sehr quillt. An epithelialen Zellen (Duodenum, Leber) ist aber auch im frischen Zustande das mikroskopische Bild der Fe-Körnchen ein ganz gutes. Voraufgegangene Härtung in chromsaurem Kali verlangsamt und erschwert die NH_4S-Reaction in hohem Grade, ich habe sie daher selten angewendet. Vossius[1]) empfiehlt unter solchen Umständen das NH_4S 2—4 Tage lang einwirken zu lassen.

Wichtig für das Gelingen der Fe-Reaction ist die Beschaffenheit der NH_4S-Lösung; frischbereitetes, noch farbloses NH_4S ist nicht so brauchbar, wie das ältere gelbgewordene NH_4S der Laboratorien; man kann statt dessen in der frischen, farblosen Flüssigkeit etwas Schwefel lösen; ein zu altes Reagens ist andererseits wegen der leicht eintretenden milchigen Trübung durch ausfallenden Schwefel unzweckmässig.

Kürzlich hat W. S. Hall[2]) ein „neues Verfahren, das in der Zelle enthaltene Fe nachzuweisen", angegeben; dasselbe besteht darin, in den ersten 24 Stunden der Alkoholhärtung der Lösung 5—30 Proc. NH_4S zuzusetzen; es sollen dadurch gewisse Fe-Verbindungen, die bei gewöhnlicher Alkoholhärtung in Lösung gingen, unlöslich fixirt und dadurch für die spätere mikrochemische Reaction zugänglich gemacht werden. Ich habe dies Verfahren vor Jahren gelegentlich auch angewendet, da es mir keine Vorzüge zu bieten schien, aber wieder verlassen. Den von Hall hervorgehobenen Punkt habe ich damals nicht speciell beachtet und kann deshalb ein Urtheil darüber nicht abgeben.

Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigen in den mit NH_4S behandelten Präparaten gewöhnlich nur einzelne histologische Elemente die Fe-Reaction; manchmal zeigen diese Zellen auch ohne NH_4S eine etwas abweichende mehr oder weniger bräunliche Färbung; dieselbe betrifft gewöhnlich nur einzelne Körner des Zellinhaltes, sehr selten in diffuser Weise den ganzen Zellkörper; ein grosser (oft der grösste) Theil der auf Fe reagirenden Massen entbehrt aber dieser bräunlichen Färbung. Die körnigen, auf Fe reagirenden Partikel sind zum grössten Theil in den frischen Zellen schon als solche vorhanden; ein anderer Theil dieser Körnchen mag in den Alkoholpräparaten erst durch das Reagens ausgefällt sein.

Sind die Fe-haltigen Elemente sehr zahlreich, wie dies z. B.

1) Graefe's Archiv. Bd. XXXI. S. 172.

2) Ueber das Verhalten des Fe im thierischen Organismus. Archiv f. Anat. und Physiol. Physiol. Abth. 1896. S. 55.

häufig in der Leber der Fall ist, so zeigt der Schnitt, schon bei schwacher Vergrösserung oder für das blosse Auge Grünfärbung. Liegen die Fe-haltigen Elemente in einer gewissen anatomischen Anordnung, so kann diese durch die Grünfärbung hervorgehoben und schon für das blosse Auge sichtbar werden (Läppchenstructur der Leber, Rindensubstanz der Niere, Milz, Lymphdrüsen).

Bei sehr geringem diffusen Fe-Gehalt (z. B. der normalen Leber) kann die Grünfärbung so schwach sein, dass sie für das blosse Auge und vielleicht auch für schwache Vergrösserung zwar hervortritt, bei stärkerer Vergrösserung aber verschwindet.

Wie an Schnitten, so kann auch an Organstücken oder am ganzen Organ die Fe-Reaction durch NH_4S für das blosse Auge sichtbar werden. Diese makroskopische Reaction ist oft wertvoll zur vorläufigen Orientirung über die einzelnen Organe und Organtheile, dem sie am Darm z. B. die Fe-haltigen Regionen schnell herauszufinden erlaubt, man kann zu dem Zweck die frischen Organe in NH_4S legen, doch wirken hier Quellung und Grünfärbung durch Hämoglobin (s. u.) leicht störend; zweckmässiger legt man die alkoholgehärteten Präparate für kurze Zeit in NH_4S und untersucht in Salzwasser oder Alkohol; solche Präparate bewahren die Grünfärbung im Alkohol längere Zeit, besonders, wenn man noch etwas NH_4S hinzufügt, und bleiben trotzdem für mikroskopische Untersuchung noch leidlich brauchbar.

Oft vollzieht sich die makroskopische Schwefeleisenreaction von selbst in der Leiche an den Organen der Bauchhöhle durch den H_2S der Darmfäulniss, sodass die dem Darm anliegenden Organteile, namentlich von Leber, Milz, auch Niere eine mehr oder weniger schwärzliche Färbung annehmen und man dadurch auf grösseren Fe-Gehalt aufmerksam wird; freilich kann auch bei hohem Fe-Gehalt die Färbung fehlen, wenn zufällig die Fäulniss keine Schwefelverbindungen entwickelt.

Ueberhaupt darf auf die makroskopische Fe-Reaction allein kein zu grosser Werth gelegt werden und muss dieselbe mikroskopisch und an Schnitten controllirt werden; auch kann an frischen Organen dadurch eine Täuschung entstehen, dass das Blut in den Capillaren oder der imbibirte Farbstoff in den Geweben durch NH_4S grünlich gefärbt werden; diese Färbung ist am Rande und an dünnen Schnitten aber immer nur graugrün und schwindet unter dem Mikroskop; sie wird bei einiger Uebung von wirklicher Eisenreaction leicht unterschieden.

Auch zu andern Täuschungen giebt die NH_4S Reaction wenig

Anlass; Behandlung der Präparate mit blanken Stahlinstrumenten (Messer, Nadeln) vor der Anwendung des Reagens ist unverfänglich; Verunreinigungen des Präparats durch Rost oder Eisenniederschläge aus Luft und Wasser sind zwar störend, können aber als solche stets erkannt werden und zu Täuschungen kaum führen. Zur Manipulation in NH_4S-haltiger Flüssigkeit sind nur Glasnadeln oder Platininstrumente zu verwenden.

Dass durch Fäulniss aus dem Blut direct reagirendes Eisen frei werde, ist wohl möglich, aber jedenfalls äusserst selten und mir selbst niemals vorgekommen. Nur am Rand von Leber- und Nierenschnitten habe ich zuweilen mikroskopisch eine Grünfärbung der nächstgelegenen Gewebschicht beobachtet, die im Innern des Organs nicht vorhanden war. Ob dieselbe durch den kurzen Einfluss der Luft vor dem Einlegen in Alkohol, ob sie durch directen Einfluss des letzteren auf das noch in den Capillaren enthaltene Blut herbeigeführt wurde, vermag ich nicht zu sagen. Die Färbung ist meist diffus, auf die Randschicht beschränkt und kann, wenn man die Thatsache kennt, zu Täuschung keinen Anlass geben.

Dass der Grad der Grünfärbung nur von der Menge des locker gebundenen Eisens abhängt, und daher einen Schluss auf den absoluten Eisengehalt des Organs nicht ohne weiteres zulässt, liegt auf der Hand und ist auch stets von mir betont worden. Gerade Hämoglobin, Methämoglobin, Hämatin und eine Anzahl nicht näher bekannten Fe-Verbindungen reagiren nicht auf NH_4S. Dagegen gehören zu den direct reagirenden Fe-Verbindungen das Ferratin und andere in der Leber vorkommende Eisenalbuminate, das Hämatogen im Eidotter und die unter dem Namen Hämosiderin zusammengefassten Abkömmlinge rother Blutkörper. Also nur auf die Gegenwart, resp. Vermehrung dieser letzteren oder verwandter Körper weist die Fe-Reaction hin.

Ein Beispiel, wie sehr in dieser Hinsicht Vorsicht des Urtheils geboten ist, giebt der Eidotter, welcher bei kaum so grossem Fe-Gehalt wie die normale Leber intensiver als diese auf NH_4S reagirt. Die Reaction tritt auch bei ganz frischem Dotter sofort ein, während sie in dem von Bunge daraus dargestellten Hämatogen erst nach mehreren Stunden eintreten soll.

Kann die NH_4S-Reaction demnach die quantitative chemische Analyse durchaus nicht ersetzen, so ergänzt sie dieselbe doch und giebt nach einer Richtung hin mehr Aufklärung, indem sie die Vertheilung des Eisens auf die einzelnen Gewebselemente nachweist.

Die zweite auf thierische Gewebe direct anwendbare Fe-Reaction ist die mit Ferrocyankalium und Salzsäure.

Während aus wässriger Lösung das Eisen als Berliner Blau ausfällt, verleiht das im Zellprotoplasma enthaltene Fe diesem oder den betreffenden Protoplasmakörnern eine durchscheinende, diffus blaue Färbung. Wenn auch ein Theil des direct reagirenden Fe der Organe wahrscheinlich als Oxydulverbindung vorhanden ist und auf diese Ferrocyankalium nicht reagirt, so kommt dies praktisch bei mikroskopischen Schnitten wegen der leichten Diffusion des O doch gar nicht oder höchstens durch langsamere Entwickelung der Färbung zur Geltung.

Zur Ausführung der Reaction werden die mikroskopischen Schnitte in eine Lösung von Ferrocyankalium und Salzsäure (je $^1/_2$—1 Proc.) auf einige Minuten bis höchstens eine Viertelstunde gebracht; dann folgt Auswaschen in angesäuertem Wasser, Einschluss in Glycerin oder Canadabalsam. Da nur bei saurer Reaction die Ferrocyan-Verbindung unlöslich ist, empfiehlt es sich nicht, die Salzsäure nach dem Ferrocyankalium anzuwenden, weil die Blaufärbung dann leicht diffus wird; letzteres kann auch bei allzulangem Verweilen der Schnitte in der angesäuerten Ferrocyankalium-Lösung, sowie bei grösserer Concentration der letzteren, namentlich an den Rändern, geschehen; augenscheinlich kann unter dem Einfluss der organischen Substanzen aus dem Ferrocyankalium eine geringe Menge Fe so weit frei werden, dass es mit dem Rest des unzersetzten Salzes eine schwache und verwaschene Berliner Blau-Reaction giebt. Um Zersetzungen zu vermeiden, ist es nöthig, die Ferrocyankaliumlösung erst unmittelbar vor dem Gebrauch mit der Salzsäure zu mischen. Für bedenklich halte ich auch Vorbehandlung der Objecte mit differenten Härtungsflüssigkeiten, wie Sublimat, Salpetersäure (Macallum), wenn mir auch eigne bestimmte Erfahrungen darüber nicht zu Gebote stehen. Ein Vorzug der Ferrocyankalium-Reaction ist die Möglichkeit, die Schnitte vorher in Alauncarmin oder Lithioncarmin zu färben; ist ferner die Haltbarkeit der Präparate, welche sich entwässern, und Monate, selbst Jahre lang, in Canadabalsam conserviren lassen. In Glycerinpräparaten wird die Berliner Blaufärbung leichter und schneller diffus, als die Grünfärbung durch Schwefeleisen.

Gröbere Eisenkörner, z. B. der Milz, werden durch die Berliner-Blaureaction recht gut sichtbar, ein Unterschied, gegen NH_4S scheint nicht zu bestehen, dagegen ist die Farbe für die meisten Augen gefälliger und das mikroskopische Bild, besonders bei gleichzeitiger Carminfärbung, hübscher; dies hat wohl die meisten Untersucher bestochen. An Feinheit steht die Ferrocyankalium-Reaction aber der mit NH_4S unzweifelhaft nach; diffuser Eisengehalt des Protoplasma

und sehr feine Eisenkörnchen, z. B. in resorbirenden Duodenalepithelien sind lange nicht so deutlich oder können sogar ganz übersehen werden. Die unvollkommeneren Untersuchungsergebnisse mancher Beobachter, z. B. der Kobert'schen Schüler sind wohl theilweise auf die Bevorzugung dieser geringwerthigeren Methode zurückzuführen.

Für makroskopischen Fe-Nachweis eignet sich Ferrocyankalium und Salzsäure garnicht; da Eiweiss durch die Mischung coagulirt wird, dringt die Flüssigkeit nur sehr langsam in die Tiefe. Wie wenig die Reaction leistet, sieht man sehr deutlich am Eidotter, der durch sie nur eben blassblau, durch NH_4S aber dunkelgrün wird. Die Eiweiss coagulirende Wirkung bedingt auch wohl die Inferiorität der Methode für mikroskopische Zwecke.

Aber nicht nur weniger empfindlich ist die Ferrocyankalium-Reaction für den mikrochemischen Nachweis des Fe, sie kann auch direct irre leiten. Dass Abweichungen von der oben gegebenen Ausführungsvorschrift zu Irrthümern führen können, wurde schon erwähnt. Das Ergebniss mancher Untersuchungen in der Fe-Frage aus den letzten Jahren scheint mir von Irrthümern solchen Ursprungs nicht ganz frei zu sein. Aber auch bei durchaus vorsichtiger Ausführung der Reaction können grobe Täuschungen vorkommen. Fig. 21, Taf. IV, zeigt einen nach der oben gegebenen Vorschrift behandelten Schnitt von der Magenschleimhaut des Frosches. Gruppenweise im Präparat vertheilt, sieht man hier theils die Kernkörperchen blau gefärbt, theils die Kerne der Epithelzellen mit feinsten blauen Körnchen erfüllt, während mit NH_4S behandelte Schnitte keine Spur von Fe-Reaction zeigen. Auch die Kernkörperchen in Bindegewebszellen und glatten Muskeln zeigten in dem gleichen Präparat Blaufärbung, ebenso die von manchen Epithelien des Duodenums, des Dünn- und Dickdarms. In letzterem war diese Pseudo-Fe-Reaction der Kernkörperchen besonders da am deutlichsten, wo in der Umgebung wirklich Fe-haltige Zellen sich fanden.

Dr. B. Salomon machte den Versuch, Schnitte der gehärteten Magenschleimhaut vom Hund zuerst für kurze Zeit in Eisenchloridlösung, dann nach Abspülen, in NH_4S zu legen. Es trat dann schöne Kernfärbung durch Schwefeleisen ein. Das Eisen war also aus der Lösung von den Kernen besonders angezogen worden; verfuhr er so mit frischer Schleimhaut, so blieben gerade die Kerne ungefärbt.

In ähnlicher Weise wie hier, dürfte auch in meinen oben beschriebenen Präparaten seitens der Zellkerne eine Attraction auf dasjenige Eisen stattgefunden haben, welches in den Zellen ungebunden enthalten oder durch Zersetzung aus Ferrocyankalium frei geworden

war; dies Eisen hat dann mit dem überschüssigen Ferrocyankalium Berliner-Blaureaction gegeben; allerdings müssen unbekannte und uncontrolirbare Bedingungen gerade in den vorliegenden Präparaten mitgespielt haben.

Wenn ich in so schlagender Weise nicht öfter solche falsche Eisenreactionen der Zellkerne beobachtet habe, so liegt dies eben daran, dass ich mich der Ferrocyankaliumreaction nur mit grosser Vorsicht, viel seltener und aushülfsweise bediente; jedenfalls kann dieselbe zu ganz groben Täuschungen Veranlassung geben und ich muss befürchten, dass solchen Täuschungen auch R. Schneider[1]) nicht ganz entgangen ist, denn es ist doch auffällig, dass er bei seinen Untersuchungen in der Thierreihe mit der Berliner Blaureaction so häufig Fe-Reaction der Zellkerne fand, während mir dieselbe in meinem allerdings beschränkten Untersuchungsgebiet mit NH_4S niemals vorgekommen ist.

Um es noch einmal kurz zusammenzufassen, so ist die Berliner-Blaureaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure für mikroskopische Zwecke mit einer gewissen Beschränkung und Vorsicht wohl brauchbar, namentlich für Demonstrationen mit gleichzeitiger Carminfärbung und für Dauerpräparate.

Ein viel vorzüglicheres Reagens aber ist Schwefelammonium, sowohl für makroskopische wie für mikroskopische Zwecke. Die Schwefeleisenfärbung ist freilich weniger haltbar, die Reaction aber nicht nur viel empfindlicher, sondern auch zuverlässiger und unzweideutiger als jene.

Erklärung der Abbildung.

(Taf. III, IV.)

Fig. 21. Normaler Frosch (März). Magenschleimhaut $^{460}/_{1}$. Pseudo-Fe-Reaction. Die Kerne der Epithelzellen an der Oberfläche der Leisten gruppenweise von feinen blauen Körnchen durchsetzt, dadurch blau erscheinend.

1) Die Fe-Resorption in thierischen Geweben und Organen. Abhandlungen der Akad. d. Wiss. zu Berlin 1888. Bd. II. — du Bois Archiv f. Physiol. 1890. S. 173.

XII.

Zur Frage des Selbstschutzes des thierischen Organismus gegen bacterielle Infectionen.*)

Von

Dr. A. J. Kondratieff
(St. Petersburg).

Je mehr die Frage über das Wesen der Unempfänglichkeit des thierischen Organismus gegen bacterielle Infectionen — die Immunität — erforscht wird, desto mehr erscheint es nothwendig, die natürlichen Eigenschaften des thierischen Organismus selbst einem Studium zu unterziehen, da der Grad der Widerstandsfähigkeit desselben einer Infection gegenüber, wie es scheint, hauptsächlich den Ausgang seines Kampfes mit dem Infectionserreger eben bestimmt. Worin das Wesen dieser Widerstandsfähigkeit besteht, ist bis jetzt noch wenig aufgeklärt, trotz vieler neuer, sehr interessanter Entdeckungen auf diesem Gebiete.

Die Theorie Metschnikoff's betrachtet die Phagocyten als das Hauptwerkzeug des Organismus im Kampfe gegen die Mikroben. Aber, indem sie die erworbene Immunität dadurch erklärt, dass die Phagocyten sich allmählich gewöhnen, die virulenten Mikroben in sich aufzunehmen und zu verdauen, ist sie wohl vollständig erschöpfend für den Fall einer Immunisirung gegen nachfolgende Infection des Organismus mit lebenden Bacterien, erklärt aber durchaus nicht denjenigen Process, welcher sich im Organismus abspielt bei der Immunisirung mit löslichen Substanzen und der hierdurch erworbenen Widerstandsfähigkeit gegenüber einer nachfolgenden Infection nicht nur durch die Mikroben selbst, sondern auch durch ihre Toxine. Das letztere ist aber durchaus möglich und ist auch zweifellos bewiesen für Tetanus und Diphtherie (Behring und dessen Mitarbeiter [1])**), C. Fränkel [2]), Brieger und dessen Mitarbeiter [3]),

*) Vorläufige Mittheilung siehe Wratsch 1895. Nr. 15. S. 412 (russisch).

**) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Tizzoni und Cattani[4]), Vaillard[5]), Kitasato[6]), Ehrlich und dessen Mitarbeiter[7]), Fedoroff[8]), Abel[9]) und theilweise für Typhus (Bitter[10]), Stern[11]), Bruschettini[12]), Beumer und Peiper[13]), für Cholera (Klemperer G.[14, 57]), Pawlowsky und Buchstab[15]), Ransom[16]), für den Pneumococcus und die Mäusesepticämie (Klemperer G. und F.[17]), für den Proteus vulgaris (Foà und Bonome[18]), für Streptococcus (Marmarck[19]), für Milzbrand (Marmier[20]) und Influenza (Bruschettini[21]).

Der Verlauf des ganzen pathologischen Processes sowohl, als auch der Charakter der Immunität, die dabei erworben wird, unterscheiden sich in keiner Weise von dem Verlauf und Charakter der Infection mit lebenden Bacterien, und diese vollkommene Identität zwingt uns zu der Annahme, dass sowohl die Ursache der Erkrankung, als auch die Reaction seitens des Organismus in beiden Fällen ebenfalls identisch sind; nun haben aber die Phagocyten bei der Intoxication mit Bacteriengiften nichts zu zerstören und wenn nicht ihrerseits irgend eine chemische Beeinflussung der Toxine zugegeben werden soll, so muss man ihre Thätigkeit in diesem Falle wohl gleich Null setzen. Es ist also klar, dass gleichzeitig mit der Aufnahme der Bacterien durch die Phagocyten im inficirten Organismus ein chemischer Vorgang sich abspielt und zwar ist derselbe, wie auf Grund bereits vorhandener Angaben zu erwarten, ein sehr complicirter, dessen Resultat eben den Ausgang des Kampfes des erkrankten Organismus mit den in denselben eingedrungenen Mikroorganismen bestimmt.

Die hierbei in Betracht kommenden chemischen Einflüsse werden zum Theil hinreichend erklärt durch die Lehre von den bactericiden Eigenschaften des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten und zwar nicht nur des immunisirten, sondern auch, wenn auch in geringerem Maasse, des für die Infection empfänglichen Organismus.

Diese von Fodor[22]) aufgebrachte und von Flügge[23]), Nuttall[24]), Nissen[25]) und besonders von Buchner[26]) und Hankin[27]) verarbeitete Lehre erfuhr in der letzten Zeit eine glänzende Bestätigung durch die Arbeiten von Pfeiffer[28]), Metschnikoff[29]) und ihren Mitarbeitern.*) Indem aber diese Theorie das Zugrunde-

*) Es ist bemerkenswerth, dass Buchner ebenso wie Hankin, die die bactericide Wirkung des Blutserums erforschten, zu dem Schlusse kamen, dass die antibacteriellen Stoffe, die von Buchner Alexine benannt wurden, zelligen (aus den Leukocyten) Ursprungs seien. Auch Pfeiffer und Metschnikoff nehmen einen zelligen Ursprung dieser Stoffe an. Diese Resultate rechtfertigen somit die von Buchner ausgesprochene Hoffnung einer möglichen Einigung der cellulären und humoralen Theorien der Immunität auf dieser Basis.

gehen der Mikroben selbst im normalen und im immunisirten Organismus erklärt, giebt sie keine Antwort auf die Frage über die Art und Weise des Kampfes des Körpers gegen die bacteriellen Gifte.

Die berühmte, hauptsächlich von Behring und seinen Mitarbeitern (1 u. 30) entwickelte Theorie von den Antitoxinen kommt der letzteren Frage näher. Auf die Bildung der Antitoxine im Blute der immunisirten Thiere führte eben Behring anfangs das Wesen der erworbenen Immunität zurück, aber es erwies sich recht bald, dass zwischen der antitoxischen Kraft des Serums und der Immunität des Thieres dem Gifte gegenüber kein Parallelismus besteht. So fand Behring[30d]) selbst, dass die Thiere, welche ein stark antidiphtheritisches Serum zu liefern begonnen hatten, gleichzeitig selbst empfindlicher dem Diphtheriegifte gegenüber sind als normale Thiere (darin stimmen alle Forscher überein); andererseits aber, dass Pferde, welche im Laufe einer langen Zeit zur Darstellung des antidiphtheritischen Heilserums gebraucht wurden, ein Product mit einem minimen Antitoxingehalt zu liefern anfingen, selbst aber so immun wurden, dass es kein genügend starkes Gift gab, um bei ihnen irgend welche Reaction hervorzurufen.*)

Es ist bemerkenswerth, dass in dieser Periode die künstlich immunisirten Thiere sich der Infection gegenüber ebenso verhalten, wie die von Natur immunen: das Blut hat keine antitoxischen Eigenschaften und acquirirt nach einer neuen Infection keine solchen, und die Thiere bleiben dem Gifte gegenüber vollständig unempfindlich. Eine solche Immunität nennt Behring eine Gewebe-Immunität (histogene), zum Unterschiede von der Blut-Immunität (hämatogene). Also sind für das Eintreten einer echten, dauerhaften Immunität wiederholte Einführungen des Giftes in den Körper eines passiv immunisirten Thieres erforderlich, und zwar so lange, bis in den Zellen solche Veränderungen auftreten, welche sie unempfindlich gegen das Gift machen.**)

Somit zwingen beide humoralen Theorien — die der bactericiden und die der antitoxischen Wirkung des Blutes immunisirter Thiere logisch zu der Schlussfolgerung, dass die Zellenelemente des thierischen Organismus selbst als das wichtigste Element der Immunität angesehen werden müssen.

---

*) Auf das Nichtübereinstimmen der Antitoxität des Blutes mit der Immunität wiesen ebenso hin; für Tetanus Vaillard[5b]), für Schweinerothlauf Lorenz[31]); für Cholera Pfeiffer[28f, h]), Ketscher[32]); für Tuberculose Bernheim[33]); für Rauschbrand Duenschmann[34]).

**) Dasselbe glaubt Centanni[35]) in Betreff der Hundswuth.

Directe Literaturangaben über die Schutzvorrichtungen des normalen Organismus sind bis jetzt ziemlich spärlich. Der grösste Theil derselben bezieht sich auf das Blut und das Blutserum, und nur wenige handeln von den Zellenelementen. Hericourt und Richet[36]) fanden, dass das Blut eines normalen Hundes, direct aus der A. carotis in die Bauchhöhle von Kaninchen transfundirt, die Entwicklung der Tuberculose bei ihnen hemmt. Dasselbe bestätigen Renan und Chenot[37]). Ogata und Jasuhara[38]) fanden (1890), dass das Blut natürlich immuner Thiere — des Hundes und des Frosches — Mäuse und Meerschweinchen gegen eine Infection mit Milzbrandbacillen schützt, und zwar bedarf es dazu nur sehr kleiner Quantitäten (etwa 1/2 Tropfen Hundeblutes für eine Maus).

Von den meisten Autoren, die diese Versuche Ogata's wiederholten, werden aber seine Angaben widerlegt.*) Andere bemerkten nur eine gewisse, unbedeutende schützende Wirkung des Blutes von Natur immuner Thiere gegenüber einigen Infectionskrankheiten (Bonome[47], Chenot und Pick[48]), Pansini[49]), Aronson[50])). Endlich erklären Metschnikoff und Roux[51]) die hierbei beobachteten Erscheinungen durch die Phagocytose, Pane[52]) durch die Wirkung der Gase und die Alkalescenz des Blutes. Nur Hankin[27b]) allein bestätigt Ogata's Angaben bezüglich des Rattenserums.

Viele Beobachtungen, besonders der letzten Zeit, sprechen aber für die Abwesenheit eines scharfen, principiellen Unterschiedes zwischen dem normalen Serum natürlich immuner Thiere und solcher, die demselben Mikroorganismus gegenüber empfänglich sind. Dies bezieht sich auf einige Krankheitsformen. So fand Abel[53]) bei Wiederholung der Hankin'schen Versuche, dass auf den Milzbrand in gleicher Weise auch das Serum junger, für die Infection empfänglicher Ratten einwirkt. Bei der Diphtherie beobachtete ebenfalls Abel[9]) die schützende Wirkung des Blutserums von Menschen, die an Diphtherie nie gelitten hatten, an Meerschweinchen (5 von 6 Thieren), was auch von Löffler[54]) auf dem Congress zu Budapest angegeben wurde. Wassermann[55]) fand dieselbe schützende Wirkung des normalen menschlichen Blutserums gegen die Diphtherie, die bei manchen Personen von der frühesten Kindheit beginnt und mit zunehmendem Alter immer öfter vorkommt. In Bezug auf Kinder bestätigt dies auch Orlowsky[56]). Bei der Cholera beobachteten die

*) Negative Resultate erhielten: Kitasato[6]), Enderlen[39]), Petermann[40]), Serafini und Enriquez[41]), Rudenko[42]), Lazarus und Weil[43]), Brandt[44]), Lorenz[31]); der Letztere für den Schweinerothlauf; Roux und Vaillard[45]); für Tetanus, Kuprianoff[46]) für Diphtherie.

schützende Wirkung des normalen menschlichen Blutserums Klemperer [14, 57]), Lazarus [58]) und Issajeff [28e]). Metschnikoff [59]) meint, dass fast die Hälfte aller Europäer Blut mit gegen Cholera immunisirenden Eigenschaften besitzt. Pfeiffer und Issajeff [28c]) beobachteten eine schützende Wirkung des Pferde-, Pfeiffer [28h]) des Ziegenserums. Bei Typhus beobachteten Chantemesse und Vidal [60]) zuweilen eine prophylaktische und sogar eine heilende Wirkung normalen menschlichen Blutserums an Meerschweinchen. Dasselbe bestätigt Stern [11, 61]). Bei der Pneumokokkeninfection fand Foà [62]), dass normales Kaninchenserum oft eine schützende Wirkung auf Mäuse ausübt. Calmette [63]) fand unter 5 Hunden bei zweien ein Blutserum, welches das Gift der Cobra (Naja tripudians) neutralisirte.

Auf die Zellenelemente des Körpers, als die Quelle schützender Stoffe ist zum ersten Male von Wooldridge [64]) hingewiesen worden. Jeder wässerige Auszug irgend eines Organs (am besten der Thymus und des Hodens) stellt nach diesem Autor eine Lösung eines besonderen Eiweissstoffes — Gewebefibrinogen — dar. Wenn man auf derselben Milzbrandbacillen cultivirt*), so geht ihr Wachsthum sehr schwach von statten. Die filtrirte Cultur ist gar nicht virulent (die Bacterien selbst behalten ihre Virulenz) und bei Injection von 30 ccm dieser filtrirten Flüssigkeit in die Vene eines Kaninchens wird eine Immunität gegen eine gleichzeitige Infection mit Milzbrand erreicht, die ungefähr 15 Monate anhält. Subcutane Injectionen führen nicht zum Ziel.

In der Voraussetzung, dass die Veränderungen im Gewebsfibrinogen, welche durch die Mikroben hervorgerufen werden, im Organismus des Thieres auch ohne ihre Vermittelung entstehen können, versuchte der Verfasser Kaninchen direct vermittelst der gekochten Flüssigkeit zu immunisiren. Die wenigen von ihm angestellten Versuche zeigten nur eine Verzögerung des Todeseintrittes bei Milzbrand, aber dennoch gelang es ihm durch dieses Verfahren zwei Kaninchen zu schützen.

Wright [65]) wiederholte diese Versuche und erzielte für Anthrax in einigen Versuchen eine Lebensverlängerung, in anderen aber einen vollen Schutz des Organismus.

Indem Kitasato, Brieger und Wassermann [66]) in derselben Flüssigkeit die Mikroben von Tetanus, Cholera, Diphtherie, Typhus

*) Die Cultivirung muss auf der vorher gekochten Lösung geschehen, da sonst bei der intravenösen Injection eine Gerinnung des Blutes im ganzen Körper (bei Hunden nur in der Pfortader) erfolgt.

und Erysipelas züchteten, erhielten sie Resultate, die mit denjenigen von Wooldridge übereinstimmten. Bei den rein septicämischen Formen, wie Schweinerothlauf und Milzbrand, gelang die Immunisirung viel schwieriger; nach der schützenden Flüssigkeit musste das Thier anfangs mit einer kleinen, nicht tödtlichen Dosis der virulenten Cultur inficirt werden und erst danach wurde eine unbedingt tödtliche Dosis vertragen. Eine immunisirende Wirkung dieser Flüssigkeit an sich, ohne Züchtung irgend welcher Mikroorganismen, stellen sie vollkommen in Abrede.

Endlich erhielt Gramatschikoff[67]) bei der Wiederholung der Versuche von Wooldridge und Wright bei Milzbrand negative Resultate. Ebenso erfolglos war die Anwendung von frischen Säften, welche aus der zerriebenen Thymusdrüse und dem Hoden ausgepresst wurden.

Uspensky[68]) berichtete im Jahre 1892 über die schützende Wirkung der Brown-Séquard'schen Testikelemulsion bei Milzbrand, Rotz und sogar bei der Tuberculose. Sacharoff[69]) bestätigt, dass diese Emulsion zuweilen Schafe gegen Milzbrand schützt, bei Katzen aber gegen Rotz unwirksam ist.

Ferner wäre noch zu erwähnen, dass verschiedene schwächende Momente — Hunger, Müdigkeit u. s. w., die schon längst von den Klinikern als zu Infectionen prädisponirend angegeben sind, bereits eine experimentelle Bestätigung gefunden haben: Indem Charrin und Boger[70]) weisse Ratten durch eine 7stündige Bewegung in einem Eichhornrade ermüdeten, gelang ihnen eine Infection der Thiere mit Milz- und Rauschbrand sehr leicht. Canalis und Marpurge[71]) fanden, dass Tauben und Hühner durch Hungern für die Milzbrandinfection empfänglich wurden, was auch Bacunin und Boccardi[72]) bestätigten. Nach Feser (citirt nach Metschnikoff)[73]) sind Ratten, die mit Brod ernährt werden, dem Milzbrand gegenüber empfindlicher, als diejenigen, die mit Fleisch gefüttert werden. Dies bestätigt Hankin[27d]). Das Eintauchen eines Huhnes, das mit Milzbrand inficirt in ein kaltes Bad (Pasteur), vernichtet seine Widerstandskraft (Wagner[74]). Jedwede Infection mit Mikroorganismen oder ihren Producten, auch eine solche, welche nicht tödtet, sondern zur Immunität führt, scheint ebenso den Vorrath des Körpers an gewissen Stoffen zu erschöpfen. So fanden Roux und Martin[75]), dass die gegen Cholera immunisirten Meerschweinchen gegenüber einer nachfolgenden Infection mit Tetanus empfindlicher sind als die normalen Thiere. Pfeiffer[28h]) constatirte dasselbe bei der Immunisirung von Meerschweinchen, die an Pseudotuberculose litten, gegen Cholera.

Die angeführten Angaben weisen darauf hin, dass der normale Organismus gegenüber einer bacteriellen Infection in einem stärkeren oder schwächeren Grade Widerstand leisten kann, je nach seinem Kräftezustand — individuelle Immunität.

Eine solche Immunität kann natürlich sowohl von einer ungleichen Spannung der physiologischen Functionen der Körperzellen im Allgemeinen abhängig sein, als auch von einem verschiedenen Vorrath derselben an besonderen, speciell gegen Infectionen schützenden Stoffen. Im ersteren Falle müssen alle Substanzen, welche die physiologischen Functionen der Organe stimuliren, z. B. die Testikelemulsionen, nach Uspensky[68]), das Sperminum Poehl[76]) u. A., die Widerstandsfähigheit des Organismus erhöhen. Im zweiten Falle kann die Widerstandsfähigkeit wohl nur durch künstliche Einführung schützender Stoffe erhöht werden, die aber erst entdeckt und dargestellt werden müssen. Eine Lösung dieser Frage war nur durch directe Versuche möglich.

Indem ich mich der letzteren Hypothese anschloss, musste ich mich entscheiden, wo ich die schützenden Stoffe suchen wollte; in den Körperflüssigkeiten oder in den Körperorganen, und wenn in den letzteren — dann in welchen?

Von den Körperflüssigkeiten musste natürlich das Blut in den Vordergrund gestellt werden, dessen Untersuchung um so nothwendiger erschien, als die Antitoxine gerade im Blute vorgefunden wurden, und der schützende Stoff höchst wahrscheinlich zu ihnen in einer nahen chemischen Beziehung stehen muss. Andererseits sind alle Körperflüssigkeiten Producte der Zellen und müssen alle Stoffe, die von den letzten geliefert werden, in sich enthalten. In dem Falle, dass der schützende Stoff zelligen Ursprungs wäre, hätte man wohl hoffen können, einen nur geringen Theil desselben im Blute zu finden, nicht aber seine eigentliche Quelle, d. h. die ihn erzeugenden Organe zu bestimmen. Ausserdem ist es eine längst bekannte klinische Thatsache, dass die Immunität, die nach irgend einer Infectionskrankheit — Typhus, Scharlach, Masern, Pocken u. s. w. eintritt, Jahrzehnte lang, ja während des ganzen Lebens des Individuums, das die Krankheit überstanden hat, dauern kann. In diesem Falle kann man wohl schwerlich annehmen, dass die Quelle einer so lange andauernden Widerstandsfähigkeit ein so veränderliches Medium, wie das Blut, sein könnte. Auch die parenchymatösen Veränderungen in der Leber, der Milz, den Nieren, die sämmtlichen Infectionskrankheiten eigen sind, weisen darauf hin, dass bei allen Infectionen in diesen Organen vornehmlich vor anderen starke reactive Erscheinungen vor sich

gehen, in denen sich auch der Kampf des Körpers mit dem Infectionsstoff äussern kann.

Infolge dessen entschloss ich mich, die Erforschung der Frage mit einer Untersuchung der Organe und vor allen der Leber und der Milz*) zu beginnen, da die Veränderungen in den Nieren bei den Infectionskrankheiten ausschliesslich durch die Ausscheidung verschiedener giftiger Stoffe bedingt sein könnte. Zu diesen beiden erschien es zweckmässig auch die Organe mit unaufgeklärter Function, die Schilddrüse**) und die Nebennieren hinzufügen. Die letzteren namentlich in Anbetracht der anatomischen Veränderungen, die bei Diphtherie (Roux und Jersin[59]), Behring[1b]), Wassermann und Proskauer[90])) und Milzbrand (Bardach[86]) in ihnen gefunden wurden.***)

Die Testikel wurden in die Zahl der zu untersuchenden Organe in Anbetracht des Interesses aufgenommen, welches damals (1892) durch die Mittheilungen Brown-Séquard's erweckt war.†) Die Thymus wurde in den Kreis der Untersuchungen nicht hineingezogen, weil sie beim Menschen mit zunehmendem Alter atrophirt, die Widerstandsfähigkeit aber gegen die Mehrzahl der Infectionskrankheiten zunimmt, woraus wenigstens folgt, dass sie kein für die Immunisirung des Körpers nothwendiges Organ ist.

Da jegliche Angaben über die Natur der schützenden Stoffe fehlten, so musste ich die Darstellungsmethode gleichsam im Dunkeln

---

*) Gamaleïa[77]) wies darauf hin, dass die Toxine des V. Metschnikoff mit der zerriebenen Milz eines von Natur immunen Thieres (Kaninchens) gemischt, bei Körpertemperatur in 2—4 Stunden zerstört werden. Das Blutserum wirkt ebenso, aber schwächer. Diese Eigenschaft besitzt nach Gamaleïa's Meinung nicht die Milz allein, sondern auch andere Organe. Thiere, denen die Milz exstirpirt wurde, verhalten sich zum Infectionsstoff wie die normalen. Gegen den ausschliesslichen Einfluss der Milz auf die Immunität sprachen sich desgleichen aus: Kurloff[78]), Foà und Scabia[79]), Kanthak[80]), Fizzoni und Cattani[81]), Orlandi[82]), Righi[83]), Tiktin[84]), Benario[85]), Bardach[86]) und Lubarsch[87]). Montuori[88]) bestimmte nur die antibacteriellen Eigenschaften des Blutes milzloser Thiere.

**) In seinen Infectionsversuchen mit Milzbrand bemerkte Bardach[86]) bei zu Grunde gehenden milzlosen Hunden unter Anderem eine Vergrösserung und Hyperämie der Schilddrüse.

***) Ausserdem berichteten später Brown-Séquard[91]), Abelous und Langlois[92]), Charrin und Langlois[93]), Abelous[94]) über die antitoxische Wirkung der Nebennieren. Charrin und Langlois[95]) beobachteten eine Hyperämie und eine Vergrösserung dieser Organe bei Meerschweinchen nach einer Infection mit B. pyocyaneus; Ransom[16]) bei Cholera, Sanarelli[96]) bei Typhus.

†) Bald darauf erschienen auch die Mittheilungen von Uspensky[68]) über die schützende Wirkung der Testikelemulsion bei Milzbrand und Rotz

tappend erforschen. Die einzige wahrscheinliche Vermuthung, die gemacht werden konnte, war die, dass diese Stoffe in naher chemischer Beziehung zu den Antitoxinen, folglich auch zu den Bacteriengiften stehen müssten. Man konnte infolge dessen hoffen, ein Resultat ungefähr mit Hilfe derselben Methoden zu erzielen, welche von verschiedenen Forschern zur Darstellung der Antitoxine und Toxine benutzt worden waren. Andererseits machte Buchner auf die sehr labile Structur der antibacteriellen Stoffe des Blutserums, der Alexine, die ihren Eigenschaften nach sich dem lebenden Protoplasma nähern, aufmerksam. Die Möglichkeit war nicht ausgeschlossen, dass auch die schützenden Stoffe ähnlichen labilen Eiweissstoffen angehören. Infolge dessen fasste ich den Entschluss, mit den allereinfachsten und schonendsten Methoden der Darstellung zu beginnen und vor allem die Wirkung einer Emulsion aus verriebenen frischen Organen mit physiologischer Kochsalzlösung zu untersuchen.

Da als Charakteristik des muthmaasslichen schützenden Stoffes nur die sog. physiologische Reaction, d. h. der Schutz, den er dem inficirten Organismus bietet, gelten konnte, so musste ich einerseits die eine oder die andere Bacterienform als Indicator der Wirkung des Stoffes und andererseits die für ähnliche Untersuchungen passendste Thierart wählen.

Um allen Missverständnissen vorzubeugen, schien es am geeignetsten, solche Thiere zu nehmen, die am meisten für den betreffenden Infectionsstoff empfindlich sind, der seinerseits die Thiere ganz sicher tödtet, mit möglichst minimen individuellen Schwankungen. Diesen Anforderungen entsprechen weisse Mäuse, die ausserdem manche Bequemlichkeiten infolge des kleinen Körpervolumens und der Schnelligkeit der Vermehrung bieten, weshalb es möglich war stets eine genügende Anzahl von Individuen von demselben Körpergewichte zu haben. Von den bacteriellen Krankheitsformen wurde die Mäuseseptikämie, als Repräsentant der rein infectiösen Formen und der Tetanus, als eine reine Intoxicationsform, gewählt. Beide zeichnen sich durch eine sichere und starke Wirkung auf Mäuse aus und unterliegen am wenigsten individuellen Schwankungen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, halte ich es für nöthig hier vorauszuschicken, dass sämmtliche weiter unten geschilderten Manipulationen sowohl mit den schützenden Flüssigkeiten, als auch mit den giftigen Culturen immer streng aseptisch ausgeführt wurden.

Zur Darstellung der Emulsionen wurden in den ersten Versuchsreihen die Organe derselben weissen oder grauen (wilden) Mäuse genommen. Die Thiere wurden durch Decapitation getödtet. Leber, Milz, Hoden,

Schildrüse und Nebennieren wurden über einzelnen Bechergläsern in Stücke geschnitten und sofort mit einem Glasstab unter Hinzufügen einer 0,7 proc. Chlornatriumlösung in denselben verrieben. Filtriren durch Glaswolle. Die Emulsionen hatten Milchconsistenz und wurden vor der Injection auf 35° C. erwärmt.

Die Versuche wurden mit Mäuseseptikämie begonnen, deren Cultur ich erhielt, indem ich faulendes Ochsenblut Mäusen subcutan einimpfte. Nach dem zweiten Versuche gelang es, aus dem Herzblute einer an der Infection verendeten Maus eine reine Cultur der Mäuseseptikämie zu erhalten, die bekanntlich sehr charakteristisch auf Gelatine wächst. Zweitägige Bouillonculturen wurden mit Wasser sehr stark verdünnt und 12 Mäusen von ungefähr gleichem Körpergewicht (Differenz bis zu 1½ grm) unter die Haut der Brust zu je 0,1 ccm injicirt. Gleich darauf wurde 1,0 ccm der entsprechenden Emulsion unter die Haut des Rückens eingeführt. Für jede Emulsion wurden 2 Mäuse genommen und zwei blieben als Controllthiere. Die Injectionen wurden auch nach der Infection wiederholt, im ganzen bis 6 mal, täglich morgens und abends bis zum Tode des Thieres.

Die Resultate fielen ganz negativ aus: die so behandelten Thiere starben gleichzeitig oder sogar vor den Controllthieren. Das Einzige, was bemerkt werden konnte, war eine relative Munterkeit der Mäuse, die die Nebennierenemulsion erhielten, welche erst wenige Stunden vor dem Tode des Thieres der für die Mäuseseptikämie gewöhnlichen Mattigkeit Platz machte. In einer Versuchsreihe überlebte eins von den Thieren, die eine Leberemulsion erhielten, die anderen um 10 Stunden, in den anderen Versuchen lebten diejenigen Thiere etwas länger, die eine Milzemulsion erhielten. Bei Anwendung der Schilddrüse und der Testikel starben sie im Gegentheil immer vor den Controllthieren.

Infolge des so misslungenen Anfangs beschloss ich bei der Fortsetzung der Untersuchungen mich des Tetanus zu bedienen in der Voraussetzung, dass die Bedingungen für die Infection hier einfacher sind — es handelt sich hier um eine reine Intoxication —, während die Dosirung genauer sein kann.

Aus äusseren Gründen konnten die Versuche erst Januar 1893 begonnen werden. Die eine Tetanuscultur erhielt ich von Kral aus Prag, die andere aus dem hiesigen Kais. Institut für Experimentalmedicin.*) Es wurden 5—9 tägige Bouillonculturen (mit 2 Proc. Zucker), die unter Wasserstoff gezüchtet waren, benutzt. Unter die Haut wurde immer eine

*) Diese letztere Cultur verdanke ich der Liebenswürdigkeit der Frau Dr. N. K. Schultz, der ich auch hiermit meinen tiefen Dank ausspreche.

sicher tödtliche Dosis injicirt, die eine jede weisse Maus von 20 g Gewicht in 3—5 Tagen (Behring) tödtet.*) Für die Prager Cultur betrug sie 0,0005 ccm, für diejenige aus dem Institut 0,0002 ccm. Die letztere wurde auch fast ausschliesslich benutzt. Da die giftige Cultur allmählich schwächer wird, sogar wenn das Glas fest verkorkt und im Eisschrank bei Ausschluss von Licht aufbewahrt wird, so musste vor einem jeden Versuche zuerst die Virulenz an Thieren geprüft werden. Diese mit einem grossen Aufwand von Zeit und Thieren verknüpfte Procedur wurde späterhin durch die Zubereitung des Infectionsmaterials nach dem Verfahren von Brieger und Ehrlich[97]) mit Erfolg vermieden: man impft die Bouillon in grossen Reagensgläsern, bis 100 ccm Capacität, die bis zur Hälfte gefüllt sind. Züchtung bei 36° unter Wasserstoff. Nach Lüftung des Korkens wird die Cultur sofort mit ungefähr gleichen Volumen Glycerin (bis zum Korken) übergossen, sorgfältig mit einem Glasstab gemischt, mit einem Pfropfen verkorkt, mit Guttaperchataffetas verbunden und in einen Eisschrank gestellt. Die Abschwächung der Virulenz ist nur in der ersten Woche bemerkbar, dann aber hält sie sich fast unverändert Monate lang. Es kam vor, dass ich mit einem und demselben Reagensglase fast 10 Monate arbeitete, wobei die Virulenz von 0,0005 auf 0,00065 ccm sank.

Die Bearbeitung der Organe wurde auch hier mit ihrer Emulgirung in physiologischer Kochsalzlösung begonnen. Dieselben wurden nur von gegen Tetanus empfindlichen Thieren genommen, hauptsächlich in Anbetracht der Behauptung Behring's[1c, d]), dass die empfindlichen Thiere leichter zu immunisiren sind und die Immunität von dem Grad der Reaction, die durch das Gift im Körper hervorgerufen wird, abhängig ist. Da die Aufgabe mehrere Organe auf ein Mal zu bearbeiten sehr complicirt ist, so war ich gezwungen, der Einfachheit wegen, mich blos auf die Leber, die Milz und die Nebennieren normaler Meerschweinchen zu beschränken. Das Thier wurde mittelst Durchschneidung der Medulla oblongata und darauf der Halsgefässe getödtet. Die Organe wurden, wie bereits oben angegeben, mit physiologischer Kochsalzlösung vermischt verrieben, die Emulsionen durch Glaswolle filtrirt, auf 35° C. erwärmt und sofort 1 ccm davon in die Bauchhöhle injicirt.**) Die Infection mit

*) In der Arbeit von Behring und Frank[30a]) wird als eine sicher tödtliche Dosis eine solche angesehen, die eine jede Maus in 3—4 Tagen tödtet, in einer späteren Arbeit von Behring und Knorr[1d]) aber eine solche, die das Thier in 3—5 Tagen tödtet. Nun ist es aber eigentlich nicht ein und dasselbe. Die Differenz entspricht ungefähr 0,00001 ccm einer Bouilloncultur von gewöhnlicher Virulenz — eine sonst sehr unbedeutende Grösse, aber nicht für ein solches Gift, wie das Tetanusgift in Bezug auf Mäuse.

Es muss auch bemerkt werden, dass trotz des im Vergleich zu den anderen Giften kleinen individuellen Unterschiedes im Verhalten der Mäuse zum Tetanus, dennoch als eine seltene Ausnahme (2 von 1040 Thieren), besonders wenig empfängliche Individuen vorkommen, die nicht nur nicht zu Grunde gehen, sondern sogar bei solchen Dosen fast nicht erkranken, die für alle anderen Mäuse absolut letal sind.

**) Roger[98]) fand, dass die wässrigen Auszüge normaler Organe, bei Injection ins Blut von Kaninchen sich als giftig erwiesen (für die Leber 12—14 g

Tetanus geschah gleichzeitig mit der ersten Injection. Jede Gruppe bestand aus 2 Thieren, zur Controle wurden 4 Thiere genommen. Die Injectionen wurden je einmal täglich bis zum Tode des Thieres vorgenommen. Nach der Infection hat man für gewöhnlich nicht mehr als 3 Injectionen zu machen. Die Resultate fielen negativ aus. Bei Anwendung der Leberemulsion gingen die Thiere vor oder gleichzeitig mit den Controlthieren zu Grunde; bei Anwendung der Milz- und Nebennierenemulsion lebten einige etwas länger.

Ebenso erhielt ich negative Resultate bei Anwendung der Emulsionen aus den Organen weisser Mäuse und beim Inficiren nach 24 Stunden, d. h. gleichzeitig mit der zweiten Injection.

Bei denselben Emulsionen aus der Milz und den Nebennieren (die Leber wurde zum Zweck der Vereinfachung der Versuche bei Seite gelassen) zweimal 24 Stunden vor der Infection, d. h. gleichzeitig mit der dritten Injection erschien bereits eine schwache Andeutung einer schützenden Wirkung der Milz in der sechsten Versuchsreihe. Leider war hier infolge der Fehlerhaftigkeit der Berechnung der tödtlichen Dosis die Infection schwächer, als sie sein sollte, da eins von den 6 Controlthieren (17 Proc.) am Leben blieb. Von 8 Mäusen, die eine Milzemulsion erhalten hatten, blieben 4 (50 Proc.) am Leben. Sämmtliche 4 Thiere, die eine Nebennierenemulsion erhalten hatten, gingen zu Grunde.

In Anbetracht einer so schwachen, fast zweifelhaften Wirkung der Organe der kleinen Thiere, wurde die Milz und die Nebennieren sowohl, als auch das Blutserum des Pferdes untersucht.*) Die Injectionen wurden täglich zu 1 ccm in die Bauchhöhle gemacht. Die Infection geschah unter die Haut 1-, 2- und 3 mal 24 Stunden nach Beginn der Injectionen. In allen folgenden Versuchen wurde entweder allen Controlthieren oder nur der Hälfte derselben in die Peritonealhöhle je 1 ccm sterilisirten Wassers injicirt, damit die Versuchsbedingungen gleich blieben. Es stellte sich dabei heraus, dass das Wasser, in die Bauchhöhle eingespritzt, ganz unschädlich ist; es wurde kein Unterschied in Bezug auf das Gift bei den Thieren, die das Wasser injicirt erhalten hatten, und den anderen Controlthieren beobachtet.

Die Emulsion und der Milzsaft, der aus dem auf einer Fleischhackmaschine verriebenen Organe ausgepresst wurde, erwies sich ganz unwirksam.

---

auf 1 kg Körpergewicht). Dies scheint sich aber nicht auf die intraperitonealen Injectionen zu beziehen. Nach der Berechnung kamen 50 g auf 1 Kilo Körpergewicht des Thieres; nun zeigten aber besondere Versuche, die zum Zweck einer Feststellung des Einflusses der Auszüge selbst angestellt wurden, dass sie unschädlich waren, wenigstens bestanden bei den Thieren gar keine Anzeichen einer Erkrankung weder sofort nach 7 Injectionen noch späterhin.

*) Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle dem Verwalter des St. Petersburger Pferde-Schlachthofes, Herrn Veterinärarzt N. P. Ssawwaïtoff, meine tiefe Erkenntlichkeit auszusprechen, Dank dessen liebenswürdigem Entgegenkommen ich die Möglichkeit hatte, im Laufe von mehr als 2 Jahren die Organe von Pferden zu benutzen, die für mich unter möglichst aseptischen Cautelen aus der Leiche entfernt wurden.

Das Blutserum äusserte zuweilen gar keinen Einfluss, in einigen Versuchen aber bewirkte es eine unbedeutende Verzögerung des Todeseintrittes bei den Thieren.

Der wässerige Auszug der Milz, welcher in der Weise erhalten wurde, dass die auf einer Fleischhackmaschine zerriebenen Organe mit Wasser infundirt im Laufe von 24 Stunden im Eisschrank blieben und darauf ausgepresst wurden, bewirkte schon öfter, wenn auch nicht immer, eine Verzögerung des Todeseintritts der Thiere.

Bei der überaus geringen Widerstandsfähigkeit der Mäuse*), dem Tetanusgift gegenüber, konnte eine solche Verzögerung des Todeseintritts schon als ein genügender Hinweis darauf gelten, dass es in den normalen Organen schützende Stoffe giebt. Es erübrigte dieselben zu isoliren oder zu concentriren, zu welchem Zwecke eine parallele Bearbeitung der Milz und der Nebennieren nach folgenden Methoden streng aseptisch unternommen wurde:

1. Die auf der Fleischhackmaschine zerkleinerte Milz (oder die Nebennieren) wurde mit Wasser bis zur Consistenz eines dünnen Breies gemischt, dann hierzu ungefähr $^1/_3$ Volumen der ganzen Masse Kalkwasser hinzugefügt, im Eisschrank auf 24 Stunden aufgestellt und dann dieses Infus ausgepresst. In diese Flüssigkeit wurde Kohlensäure bis zur Bildung eines starken Niederschlages hineingeleitet**), welcher abfiltrirt (sehr schwer), zwischen Filtrirpapier ausgepresst und durch kleine Mengen destillirten oder schwach alkalischen (kohlensaures Natron) Wassers, durch physiologische Kochsalzlösung oder Glycerin extrahirt wurde. Am wirksamsten erwies sich der mit destillirtem Wasser aus den Niederschlag gewonnene Auszug, welcher zuweilen Mäuse schon in 50 Proc. der Fälle (2 von 4) vor dem Tode schützte, obwohl das Resultat nicht genügend constant war. Es ist bemerkenswerth, dass wenn dieser Auszug im Laufe von 10 Minuten auf 60° C. erwärmt und von dem sich dabei bildenden Eiweissniederschlag durch Filtriren befreit wurde, er die Thiere besser schützte als der nicht erwärmte. Nach 15 Minuten langem Verbleiben in strömendem Wasserdampfe büsste der Auszug seine Eigenschaften nicht ganz ein, wenn er auch abgeschwächt wurde.

Hieraus muss man schliessen, dass der schützende Stoff aus den Lösungen mit dem Niederschlag mitgerissen wird, aber, wie die Untersuchungen des Filtrats von Kalkniederschlag ergaben, nicht vollständig. In der Mehrzahl der Fälle schützte dieses Filtrat sogar stärker, wodurch sich wahrscheinlich auch die Inconstanz in der Wirkung des Auszuges aus dem Kalkniederschlag erklärt, die von

*) Hinsichtlich der Empfänglichkeit dem Tetanus gegenüber nehmen Mäuse den zweiten Platz ein, ebenso wie die Ziege (Wladimiroff[99]). Empfindlicher als diese sind Meerschweinchen, worauf bereits Kitasato[64]) hingewiesen hatte. Wladimiroff hält die Meerschweinchen für 20mal empfindlicher als die Mäuse. Nach meinen (noch nicht abgeschlossenen) Versuchen ist ihre Empfindlichkeit nur $7^1/_2$—8 mal grösser als diejenige der Mäuse.

**) Der mit Kalkwasser erhaltene Milzextract kann nicht direct verwandt werden, da er, offenbar infolge des Gehaltes an Kalksalzen, giftig ist.

der Menge des mit der ausfallenden Kreide mitgerissenen schützenden Stoffes abhängig ist.

Die weiteren Versuche zeigten, dass es am besten ist, die Milz mit destillirtem Wasser zu extrahiren mit einem nur geringen Zusatz von Kalkwasser ($^1/_6$—$^1/_8$ Volumen der Masse), den Kalk mittelst Kohlensäure zu entfernen, die Flüssigkeit sofort im Laufe von 20 Minuten auf 55° zu erwärmen, den Kalk- und Eiweissniederschlag abzufiltriren und ungefähr 2mal 24 Stunden in fliessendem Wasser zu dialysiren.

Der aus dem Kalkniederschlag mit 0,7 Proc. Kochsalzlösung hergestellte Auszug war unwirksam.

Der Glycerinauszug desselben Niederschlages wurde mittelst 5 Vol. 96° Alkohols ausgefällt, der Niederschlag in einem Strom trockener Luft bei Zimmertemperatur getrocknet und in einer geringen Menge Wasser gelöst. (Es löst sich nur ein Bruchtheil des Niederschlages.) Kein Resultat.

Der Versuch, eine grössere Menge des wirksamen Princips aus der Lösung zu fällen, indem ein stärkerer Niederschlag durch Zusatz von Kalkwasser zur Flüssigkeit während des Hineinleitens der Kohlensäure gebildet werden sollte, führte ebenfalls nicht zum Ziele, vielleicht infolge der damit verbundenen Vermehrung der Wassermasse, in welcher der schützende Stoff sich offenbar sehr leicht löst.

Der phosphorsaure Niederschlag, der durch Zusatz einer Lösung von phosphorsaurem Natron zum Kalkwasserauszug erhalten wurde, lieferte keinen schützenden Stoff bei Extrahirung mit schwach durch Essigsäure angesäuertem Wasser. Das letztere extrahirte auch aus dem Kreideniederschlag keine grössere Quantität davon, im Gegentheil, es wurde eine vollkommen unwirksame Flüssigkeit erhalten.

Der Kalkwasserauszug wurde mit Kohlensäure behandelt, vom Niederschlag getrennt und direct oder nach Condensirung im Vacuum bis zur Hälfte des ursprünglichen Volumens in eine fünffache Menge 96° Alkohol gebracht, in der Voraussetzung, dass der wirksame Stoff im Niederschlag oder Filtrat zu isoliren sei, aber statt einer Verstärkung resultirte eine abgeschwächte Wirkung. Bei Anwendung von Lösungen des Niederschlages blieben in den erfolgreichsten Versuchen blos 25 Proc. der Thiere am Leben. Das Filtrat war ganz unwirksam.*)

Etwas bessere Resultate werden scheinbar durch eine geringe Alkalescenz des die Organe extrahirenden Wassers mittelst Natronlauge, mit nachfolgender Ausfällung durch Alkohol, erzielt. Jedoch wurde nach dieser Methode keine genügende Anzahl von Versuchen angestellt.

2. Die Organe wurden, wie auch früher, mit Wasser extrahirt, die ausgepresste Flüssigkeit mit einem Ueberschuss von Ammoniumsulfat behandelt, der Niederschlag abfiltrirt, in Filtrirpapier gepresst und in einer geringen Menge Wasser gelöst (nicht vollständig). Dialyse in fliessendem Wasser im Laufe von 3—7 Tagen (die letzten Spuren von Schwefelsäure

*) Das Ausfällen von Pferdeblutserum durch ein 5faches Volumen Alkohol lieferte einen starken Eiweissniederschlag, dessen wässriger Auszug (nach dem Austrocknen) vollkommen unwirksam war.

verschwinden sogar im Laufe dieser Frist nicht gänzlich). Zu dieser Zeit ist die Flüssigkeit schon dermaassen ungiftig, dass sie von den Thieren augenscheinlich gut vertragen wird, obwohl Spuren von Ammoniumsulfat sich doch bemerkbar machen, und zwar erwies sich eine solche dialysirte Flüssigkeit, die oft 25 Proc. Heilungen gab, zuweilen unwirksam. Wenn sie aber im letzteren Falle sehr vorsichtig, ohne Ueberschuss, mittelst einer schwachen Chlorbaryumlösung behandelt und nochmals im Laufe von 24 Stunden dialysirt wurde, so schützte sie die Mäuse. Hier wurde, höchst wahrscheinlich, die Wirkung durch das giftige Ammoniumsulfat maskirt.

Der Globulinniederschlag, welcher sich bei der Dialyse dieser Flüssigkeit bildet, wurde in 0,7 Proc. Kochsalzlösung gelöst und gleichzeitig geprüft. Derselbe erwies sich nichts weniger als wirksam — der Tod trat früher als bei den Controlthieren ein. Hier konnte theilweise das Chlornatrium die schädliche Wirkung ausüben, welches für Mäuse in einer concentrirten Lösung sehr giftig ist, aber, wie wir weiter unten sehen werden, auch in physiologischer Lösung bei täglicher Einführung eines Cubikcentimeters in die Bauchhöhle, nicht indifferent ist.

Die Lösung des durch Ammoniumsulfat erhaltenen Niederschlages wurde nach der Dialyse mittelst einer fünffachen Menge 96° Alkohol gefällt. Der Niederschlag wurde gepresst, getrocknet und in einer kleinen Menge Wasser gelöst. Oft zeigte er giftige Eigenschaften, im Allgemeinen war er unwirksam.

Weiterhin wurde die Methode der fractionirten Fällung der Eiweissstoffe versucht, die von Brieger und Cohn[3b]) zur Darstellung des Tetanusantitoxins aus Milchserum angewandt wurde. Die zerkleinerte Milz oder die Nebennieren wurden im Eisschrank im Laufe von 24 Stunden mit destillirtem Wasser oder mit einem Gemisch von Wasser und Kalkwasser extrahirt. Pressen; Behandlung mit 30 Proc. Ammoniumsulfat. Der Niederschlag wurde filtrirt (sehr schwer), nach Möglichkeit zwischen Filtrirpapier gepresst, in Wasser gelöst und mit basisch essigsaurem Blei gefällt. Das Filtrat und das erste Spülwasser wurde durch einen Ueberschuss von Chlornatrium gefällt. Filtration; Fällung durch Ueberschuss von phosphorsaurem Natron. Filtration; Fällung durch Ueberschuss von Ammoniumsulfat. Sämmtliche drei Niederschläge wurden zwischen Filtrirpapier ausgepresst und in einer geringen Menge Wasser gelöst (in die Lösung geht nur ein Theil des Niederschlages, ausser dem letzteren durch Ueberschuss von Ammoniumsulfat entstanden, über). Die durchsichtigen, nur schwach gefärbten Lösungen wurden im Laufe von 24 Stunden dialysirt, abfiltrirt und zu Injectionen parallel mit der dialysirten Lösung des Niederschlages, der durch 30 Proc. Ammoniumsulfat gefällt war, gebraucht. Der letztere ist wenig wirksam. Fast indifferent erwies sich der Niederschlag durch Chlornatrium, besser — der phos-

phorsaure und am wirksamsten — der geringe Niederschlag, der durch Ueberschuss von Ammoniumsulfat gefällt war.*) In einigen Versuchen mit demselben erhielt ich 50 Proc. Genesungen. Seine Lösung zeigte keine einzige Reaction auf Eiweiss und auch nicht die Biuretprobe.

Im Allgemeinen ist aber dieses Verfahren in gegebenem Falle nicht gut anwendbar, da der schützende Stoff, wie es scheint, allmählich von allen Niederschlägen mitgerissen und auf diese Weise zerstreut wird und verloren geht. Die Versuche, das definitive Filtrat, welches nach Fällung durch einen Ueberschuss von Ammoniumsulfat rückständig bleibt, zu bearbeiten, stossen auf grosse Hindernisse, die durch die Menge von Salzen geboten werden, welche durch die Dialyse nicht genügend entfernt werden können. Versuche mit solchen Flüssigkeiten ergaben negative Resultate.

Modificirungen des Verfahrens in dem Sinne, dass der Wasserauszug direct einer fractionirten Fällung unterzogen wurde, angefangen mit essigsaurem Blei, und ebenso die fractionirte Fällung des mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnten Glycerinauszuges der Organe, gaben keine besseren Resultate.

3. Die mit der Fleischhackmaschine zerkleinerten Organe wurden nach Hinzufügen einer unbedeutenden Menge Wassers (s. unten) mit einem gleichen Volumen Glycerin übergossen; die Masse wurde bei Zimmertemperatur 1—2 mal 24 Stunden lang infundirt, gepresst und durch Ueberschuss von Ammoniumsulfat gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltrirt (sehr schwer), mittelst Filtrirpapier nach Möglichkeit ausgepresst, mit einer unbedeutenden Menge Wasser gemischt und dialysirt. Die letztere Procedur erfordert mehrere Tage, sonst ist die Flüssigkeit so giftig, dass sie die Thiere tödtet. Nach 7 Tagen tödtet sie die Mäuse schon nicht mehr, schützt sie aber schwach (nur zuweilen blieb eine Maus von vier am Leben).

Die nach der Dialyse abfiltrirte Flüssigkeit wurde direct oder nach vorausgegangener Condensirung im Vacuum in ein fünffaches Volumquantum 96° Alkohol gebracht. Der Niederschlag wurde abfiltrirt, mittelst Filtrirpapier ausgepresst, in einem Strom trockener Luft bei Zimmertemperatur vollständig getrocknet und in einer geringen Menge Wasser gelöst. In die Lösung geht nur ein Theil des Niederschlages über. Die filtrirte alkoholische Lösung wurde im Vacuum bis zur Trockne verdampft (bei einer Temperatur nicht über 30° C.) und ebenfalls in einer geringen (ein Viertel der ursprünglichen) Menge Wassers gelöst. Bei genügender Dauer der Dialyse schützte der Niederschlag in der grössten Anzahl der Versuche, wenn auch nicht mehr als in 25 Proc. Das Filtrat wirkte im Gegentheil gewöhnlich garnicht; die Entfaltung seiner Eigen-

*) Zuweilen ist der Niederschlag so gering, dass es kaum gelingt, etwas vom Filter zu sammeln.

schaften wurde offenbar durch die giftigen Beimischungen (Ammoniumsulfat?) gestört. So wurde das in einem Versuch unwirksame Filtrat aufs Neue 2 Tage lang dialysirt und erst dann offenbarte es seine schützenden Eigenschaften.

4. Am zuverlässigsten von allen bis jetzt geprüften Verfahren erwies sich das Extrahiren der Organe mittelst Glycerin und das Fällen der erhaltenen Flüssigkeit mittelst fünffachen Volumens 96° — noch besser absoluten — Alkohols. Hier stiessen wir auf folgende interessante Thatsache: die Flüssigkeit, die mittelst dieses Verfahrens zum ersten Male (September 1893) dargestellt wurde, erwies sich sehr wirksam. Die beiden Mäuse, die die Injection 3 Tage vor der Infection erhielten, blieben am Leben, von den 2 Mäusen, die die Injection 2 Tage vor der Infection erhielten, blieb eine am Leben und von den 2 Mäusen, die einen Tag vor der Infection, die Injection erhielten, ebenfalls eine. Die drei folgenden auf dieselbe Weise angestellten Versuche ergaben eine vollkommen unwirksame Flüssigkeit, so dass ich für einige Zeit dieses Verfahren aufgeben musste. Die Beobachtung aber, dass die Behandlung der Organe mit physiologischer Kochsalzlösung wenig befriedigende Resultate lieferte, ihr wässeriger Auszug aber ziemlich wirksam war, gab Veranlassung zu vermuthen, dass das Glycerin den wirksamen Stoff vielleicht nur in dem Falle extrahirt, wenn auf das Organ vorher oder gleichzeitig Wasser einwirkte, unter dessen Einflusse die Integrität der Zellen gestört wird, vielleicht aber löst sich der wirksame Stoff nur in wasserhaltigem und nicht in reinem Glycerin. Und in der That, wenn die Masse der zerkleinerten Organe vorher mittelst einer unbedeutenden Menge Wassers angefeuchtet und dann erst mit Glycerin übergossen wurde, so war die dargestellte Flüssigkeit immer mehr oder minder wirksam.

Zur Zeit wird die Darstellung auf folgende Weise vollführt: um von individuellen Verschiedenheiten der einzelnen Pferde unabhängig zu sein, nimmt man gleichzeitig die Milz von zwei oder drei Pferden, die aseptisch erhalten wird. Nachdem die Organe von Fett befreit sind, werden sie in Stücke zerschnitten und auf der Fleichhackmaschine zu einem Brei verrieben, welcher in grossen mit breiten angeschliffenen Stöpseln versehenen Gefässen gesammelt wird. Sofort wird etwas destillirtes Wasser hinzugefügt und die durchgeschüttelte dicke Masse mit gleichem Volumen Glycerin übergossen. Infundiren bei Zimmertemperatur im Laufe von 2mal 24 Stunden. Pressen. Die auf diese Weise erhaltene dunkelbraune Flüssigkeit wird in dünnem Strahl in eine fünffache Menge 96° Alkohol hineingegossen und sofort filtrirt. Der Niederschlag wird zwischen Filtrirpapierbogen ausgepresst und in einem Strom trockener Luft bei Zimmertemperatur getrocknet. Der vollständig trockene Niederschlag wird mit

10 Theilen Wasser gemischt. Zum Zweck einer vollständigen Quellung und Auflösung wird er in den Eisschrank auf 10—12 Stunden gebracht, dann die Flüssigkeit abfiltrirt. In die braune, ganz durchsichtige Lösung geht nur ein unbedeutender Theil des Niederschlages über. Wiederholtes Extrahiren mit Wasser des nicht gelösten Theiles liefert keinen wirksamen Stoff mehr. Ungeachtet der verschiedenen aseptischen Vorsichtsmaassregeln, kann die erhaltene Flüssigkeit dennoch zuweilen durch Microbien verunreinigt sein, welche sich in derselben ungehindert entwickeln und, wie es scheint, sehr rasch das wirksame Princip zerstören, was nicht selten die Ursache des Misslingens der Versuche war. Daher ist es nothwendig, die erhaltene Lösung zu sterilisiren, indem man sie in gewöhnlichen Probirgläsern im Laufe von 3 Tagen je 10 Minuten lang auf 55° C. erwärmt oder man erwärmt sie zum zweiten Male 6 Stunden und zum dritten Male 24 Stunden nach dem ersten Erwärmen. Das genügt vollkommen, um eine sterile Flüssigkeit zu erhalten. Die Lösung wird dabei etwas trübe. Weniger zuverlässig ist das Hinzufügen von Chloroform, wenn auch die schützenden Eigenschaften dadurch nicht beeinflusst werden.

Wird mit der Injection der auf diese Weise erhaltenen Flüssigkeit 3 Tage vor der Infection begonnen und täglich zu 1 ccm injicirt, so werden hierdurch die Mäuse in der Hälfte der Fälle (50 Proc.) vor einer unbedingt tödtlichen Dosis von Tetanusgift in den meisten Versuchen geschützt. Es kam jedoch bis zur letzten Zeit, wenn auch immer seltener vor, dass mir die Extrahirung misslang. Die Ursache dafür bleibt unaufgeklärt.

Sehr zweckmässig erschien eine zweite Fällung der Flüssigkeit durch das fünffache Volumen absoluten Alkohols. Der mässige Niederschlag wird von Neuem getrocknet; in eine Lösung (4 Proc.) geht er fast vollständig über. Meist ist eine solche Lösung viel zuverlässiger, hinsichtlich ihrer Wirkung als die erste, aber in einigen wenigen Versuchen blieb der schützende Stoff zum grössten Theil in dem Alkoholfiltrat zurück. Wenn man dieses letztere im Vacuum bis zur Trockene verdampfte, so erhielt man einen gelblichen in Wasser leicht löslichen Rückstand, der die Mäuse in 50 Proc. der Fälle schützte.

Hieraus sieht man, dass das wirksame Princip durch Alkohol nicht vollständig gefällt wird. Bis jetzt ist es nicht gelungen, diesen Uebelstand bei der Darstellung zu beseitigen und es ist durchaus nothwendig, das erhaltene Product jedes Mal an Thieren (auf seine Wirksamkeit) zu prüfen.*)

Als Beispiel führe ich einen von den Versuchen (vgl. Tab. S. 210 u. 211) an, wo der schützende Stoff auf diese Weise extrahirt wurde.

*) Ausser dieser Methode, ist von den anderen am zuverlässigsten diejenige, nach der der schützende Stoff mit destillirtem Wasser mit Zusatz von Kalkwasser, wie ich bereits oben erwähnte, extrahirt wird.

Die überlebenden Mäuse Nr. 911, 913 und 916 wurden bis zum 13. April beobachtet, wo jegliche tonischen Contracturen fast gänzlich geschwunden waren. Sie wurden wieder in den Käfig gesetzt und leben bis jetzt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, erhielt die Hälfte der Controlthiere Wasser in die Bauchhöhle injicirt, was auf den Ausgang der Erkrankung gar keinen Einfluss ausübte. Jede der zwei Gruppen der Thiere, die zum Experiment vorbereitet wurden, wurde ebenfalls in zwei Theile getheilt; die eine Hälfte erhielt Injectionen auch nach der Infection. Ein bemerkbarer Unterschied zwischen diesen Thieren und denjenigen, die nur 4 Injectionen erhalten hatten, war aber nicht vorhanden, ebenso wie in allen Versuchen, die nach demselben Plane ausgeführt wurden.

Das Incubationsstadium dauert in der Regel 24 Stunden. Zu Beginn des zweiten Tages ist eine deutliche Assymmetrie der hinteren Extremitäten wahrnehmbar (beim Aufheben der Thiere am Schwanz); die Erscheinungen des Tetanus entwickeln sich dann ziemlich rasch, die Thiere mit Schutzimpfung bleiben aber allmählich hinter den Controlthieren zurück, wenn auch bei ihnen die Vergiftungserscheinungen recht stark sind. Die Krankheit schreitet im Laufe von 6—7 Tagen fort, dann fangen im Genesungsfalle die Krämpfe an schwächer zu werden, obgleich die Erscheinungen des chronischen Tetanus, in Form von Contracturen der einen oder der anderen Extremität oder Verkrümmungen des Rückgrates recht lange — zuweilen bis zu drei Wochen — anhalten.*)

Da ich nun bei meinen Untersuchungen immer dieselbe oben geschilderte Erscheinung beobachten konnte, nämlich, dass der Organismus der Maus sich gegen die Infection zu schützen vermag, wenn das Thier eben die nach ganz bestimmten Methoden zubereiteten Flüssigkeiten erhält, während andere, ihren Bestandtheilen nach scheinbar den ersteren sehr ähnliche Flüssigkeiten, die aus denselben Organen, aber auf eine andere Weise dargestellt waren, vollkommen wirkungslos blieben, so konnte für mich weiter kein Zweifel bestehen, dass es sich hierbei um einen besonderen, speciellen Stoff handelt, der die Fähigkeit besitzt, den normalen Thierkörper gegen

*) Ich halte es für nothwendig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass wenn die Versuche erfolgreich sein sollen, eine äusserst genaue Dosirung der minimalen sicher tödtlichen Dosis erforderlich ist. Bei der ungeheuer starken Wirkung des Tetanusgiftes auf Mäuse, kann der geringste Ueberschuss (bis zu 0,00001 ccm einer Bouilloncultur) den Tod aller Thiere zur Folge haben; eine Verkleinerung der Dosis innerhalb derselben Grenze kann das eine oder andere Controlthier am Leben erhalten.

Versuchsreihe 52. 12 weisse Mäuse. Schutzflüssigkeit vom 27. Februar 1895.

Controlthiere			Glycerin-Alkohol. Primärer Niederschlag			Glycerin-Alkohol. Secundärer Niederschlag		
Nr.	Bemerkungen	Gew.	Nr.	Bemerkungen	Gew.	Nr.	Bemerkungen	Gew.
906	Männchen	21,0	910	Männchen Stirn geschoren	20,5	914	Männchen	19,5
907	Weibchen	24,0	911	Weibchen	20,0	915	Weibchen Stirn geschoren	20,5
908	Männchen Stirn geschoren	21,0	912	Männchen	20,5	916	Weibchen	19,5
909	Weibchen Rücken geschoren	21,0	913	Weibchen Stirn geschoren	20,5	917	Weibchen Rücken geschoren	20,5

Datum	Controlthiere		Glycerin-Alkohol. Primärer Niederschlag		Glycerin-Alkohol. Secundärer Niederschlag	
1895 17. März 2 h 20 m Nachm.	906, 907 je 1 ccm sterilis. Wasser in die Bauchhöhle.		Alle erhalten je 1,0 ccm der betreffenden Flüssigkeit in die Bauchhöhle.			
18. März	906 Gewicht 21,0 907 Gewicht 25,0 [1])	908 = 21,5 909 = 21,0	910 = 19,5 911 = 19,5	912 = 19,5 913 = 20,5	914 = 20,0 915 = 20,0	916 = 20,5 917 = 19,5
12 h 50 m Mittags	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		Alle erhalten je 1,0 ccm der betreffenden Flüssigkeit in die Bauchhöhle.			
19. März	906 = 21,5 907 = 26,5	908 = 21,0 909 = 21,0	910 = 19,0 911 = 19,0	912 = 20,0 913 = 20,5	914 = 20,0 915 = 20,5	916 = 20,5 917 = 21,0
12 h 50 m Mittags	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		Alle erhalten je 1,0 ccm der betreffenden Flüssigkeit in die Bauchhöhle.			
20. März	906 = 21,0 907 = 27,0	908 = 21,0 909 = 21,0	910 = 19,0 911 = 19,0	912 = 20,5 913 = 20,5	914 = 20,0 915 = 20,5	916 = 21,5 917 = 22,5
1 h 50 m Mittags	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		Alle erhalten je 1,0 ccm der betreffenden Flüssigkeit in die Bauchhöhle.			
2 h Nm.	Alle Thiere erhalten unter die Haut des Rückens je 0,00055 ccm einer Bouillontetanuscultur mit Glycerin (nach Brieger und Ehrlich) Virulenz geprüft den 29. Januar 1895.					
21. März	906 = 21,0 967 = 28,0	908 = 21,5 909 = 21,5	910 = 19,0 911 = 19,5	912 = 20,5 913 = 20,5	914 = 20,5 915 = 19,5	916 = 21,5 917 = 23,0 [2])
2 h 55 m Nachm.	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.	

22. März	906 = 20,0 907 = 28,5	908 = 21,0 909 = 20,5	910 = 19,0 911 = 20,0	912 = 20,5 913 = 20,0	914 = 19,5 915 = 20,5	916 = 21,0 917 = 23,5
12 h 40 m Nachm.	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.	
23. März	906 = 20,5 907 = 17,5 Geburt	908 = 21,0 909 = 21,0	910 = 19,0 911 = 20,0	912 = 21,5 913 = 20,0	914 = 20,0 915 = 19,5	916 = 22,0 917 = 25,0
12 h 45 m Nachm.	je 1,0 ccm Wasser in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.		je 1,0 ccm Flüssigkeit in die Bauchhöhle.	
24. März	Nr. 907 todt vorgefunden um 7 h Morgens. Gewicht = 16,5.					
	906 = 19,5	908 = 20,5 909 = 20,0	910 = 19,5 911 = 19,5	912 = 21,0 913 = 20,0	914 = 20,0 915 = 19,0	916 = 21,5 917 = 25,5
25. März	906 = 18,0	909 = 18,0	910 = 19,0 911 = 18,5	912 = 20,5 913 = 19,0	914 = 18,5 915 = 18,0	916 = 20,0 917 = 25,0
	Nr. 908 verendet um 10 h 10 m Morgens. Gewicht = 18,0.					
26. März	Nr. 906 u. 909 todt vorgefunden um 6 h Morgens. Gewicht Nr. 906 = 15,5 909 = 16,5		910 = 16,0 911 = 18,0	912 = 20,0 913 = 19,0	914 = 17,5 915 = 15,5	916 = 19,5 917 = 23,5
27. März	. . . .		910 = 14,5 911 = 16,5	912 = 19,0 913 = 18,5	914 = 16,0 915 = 14,0	916 = 19,0 917 = 16,5 Geburt.
					Nr. 915 todt vorgefunden um 4 h 30 m Nachmittags. Gewicht = 13,5.	
			Nr. 910 todt vorgefunden um 7 h Abends. Gewicht = 14,0.		Nr. 914 todt vorgefunden um 7 h Abends. Gewicht = 15,0.	
					Nr. 917 todt vorgefunden um 10 h 50 m Abends. Gewicht = 16,0.	
28. März	. . . .		911 = 16,5	912 = 17,0 913 = 18,5		916 = 18,5
29. März	. . . .		Nr. 912 todt vorgefunden um 7 h Abends. Gewicht = 15,5.			916 = 18,0
			911 = 16,5	913 = 18,0		

1) Nr. 907 gravid. 2) Nr. 917 gravid.

das Tetanusgift zu schützen, sei es dadurch, dass er auf das Toxin irgend eine Reaction ausübt, indem er dasselbe neutralisirt, sei es dadurch, was wahrscheinlicher ist, dass er die Reaction der Körperzellen verstärkt, deren sie unter normalen Bedingungen in einem geringeren Grade fähig sind, der nicht immer für einen erfolgreichen Kampf gegen das Virus genügt.

Dennoch waren hierzu zwei Einwände möglich:

Erstens fand Issajeff, dass nicht nur das Blutserum von gegen Cholera immunisirten Meerschweinchen, sondern auch das Serum von gesunden und an verschiedenen Krankheiten leidenden Menschen, Harn, Bouillon und andere Flüssigkeiten bei Injection in die Bauchhöhle den Meerschweinchen eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Cholera verleihen. Da bei meinen Versuchen die schützende Wirkung ebenfalls bei Injection von Flüssigkeit in die Bauchhöhle sich offenbarte, so konnte der Zweifel auftauchen, ob diese Erscheinung bei Tetanus nicht der von Issajeff bei Cholera beobachteten analog sei.

Um mir Klarheit in der Sache zu verschaffen, stellte ich parallele Untersuchungen über folgende Flüssigkeiten an, die täglich zu je 1,0 ccm in die Bauchhöhle injicirt wurden, wobei für eine jede Flüssigkeit 2 Thiere genommen wurden: Wasser, 0,7 Proc. Kochsalzlösung, Peptonbouillon, frisch gelassener Menschenharn*), Pferdeblutserum. Es erwies sich, dass diejenigen Thiere, die Wasser erhalten hatten, gegen Ende des 5. Tages starben, die mit Kochsalzlösung Behandelten — etwas früher und die mit Bouillon Behandelten 1—2 Tage früher zu Grunde gingen. Der Harn bewirkte, ebenso wie das Blutserum, eine Verzögerung des Todeseintritts um einen Tag.

Zweitens sprach Pöhl[76]) die Vermuthung aus, dass das Wesen des Selbstschutzes des Organismus bei Infectionen in einer Verstärkung der innerhalb der Gewebe stattfindenden Oxydation durch Spermin sei, wobei die Toxine stärker oxydirt und dadurch unschädlich gemacht würden.

Die Richtigkeit dieser Theorie findet scheinbar eine Bestätigung in den Versuchen von Loewy und Richter[102]), die eine Heilung der mit Pneumokokken inficirten Kaninchen bei intravenöser Spermininjection beobachteten. Somit war die Vermuthung möglich, dass ich aus den Organen nichts Anderes als das Spermin extrahirt hätte, das eben die Mäuse gegen den Tetanus schützte.

Auf meinen Vorschlag hin, die in der Medicin gebräuchliche 2proc. Lösung des salzsauren Spermin parallel mit der von mir dargestellten Flüssigkeit zu prüfen, stellte Prof. A. Pöhl mir in liebenswürdiger Weise nicht nur die erforderliche Menge seines Präparates zur Verfügung, sondern erbot sich auch, die Spermin-Reaction an Proben der von mir hergestellten Flüssigkeiten sowohl der wirksamen wie der unwirksamen,

---

*) Von der absoluten Unschädlichkeit der intraperitonealen Harninjectionen hatten sich, ausser Issajeff, Jawein[100]) an Kaninchen und Tuffier[101]) an Hunden und Meerschweinchen überzeugt.

vorzunehmen. Ich benutzte hiermit die Gelegenheit, dem verehrten Professor meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Für die empfindlichste Spermin-Reaction hält Pöhl die Oxydation des metallischen Magnium in einer Mischung der Sperminlösung mit Goldchlorid (die Mischung schäumt stark, einen Geruch nach Samen verbreitend). Diese Reaction wurde auch von ihm selbst in seinem Laboratorium in meiner Gegenwart am 28. Mai 1895 an mehreren von mir zugestellten Proben vorgenommen. Es ergaben sich folgende Resultate:

Methode der Darstellung der Substanz aus der Milz	Physiologische Wirkung	Sperminreaction
1. Glycerin-Alkohol: secundärer Niederschlag (den 27. Febr. 1895 erhalten)	Schwache Schutzwirkung	Viel Spermin
2. Kalkwasserauszug, nicht gefällt durch Kohlensäure. — Ammoniumsulfat (11. und 23. März 1895)	Schwache Schutzwirkung	Sehr viel Spermin
3. Glycerin-Alkohol; secundärer Niederschlag (11. März 1865)	Keine Wirkung	Viel Spermin
4. Extrahirung mit Kalkwasser, Fällung durch Alkohol. Filtrat (23. März 1895)	Keine Wirkung	Viel Spermin
5. Glycerin-Alkohol; erste Extrahirung des primären Niederschlags mit Wasser (13. Mai 1895)	Starke Schutzwirkung	Sehr viel Spermin
6. Derselbe Niederschlag zum zweiten Mal mit Wasser extrahirt (13. März 1895)	Keine Wirkung	Sehr viel Spermin
7. Glycerin-Alkohol; secundärer Niederschlag (13. Mai 1895)	Starke Schutzwirkung	Sehr wenig Spermin
8. Glycerin-Alkohol; secundäres Filtrat (13. Mai 1895)	Keine Wirkung	Sehr viel Spermin

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen erstens, dass die Spermin-Reaction fast in allen Flüssigkeiten scharf ausgesprochen war, mit alleiniger Ausnahme von Nr. 7, wo nur sehr wenig davon vorhanden war, und zwar war das gerade in dem Falle, wo die Schutzwirkung stark ausgesprochen war. Von den 4 Flüssigkeiten vom 13. Mai hatten 2 keine Wirkung und enthielten viel Spermin, die beiden anderen hatten eine starke Wirkung, die eine enthielt sehr viel Spermin, die andere — sehr wenig. Hieraus glaube ich den Schluss ziehen zu dürfen, dass das Spermin bei Tetanus gar keine schützenden Eigenschaften besitzt und nur eine wirkungslose Beimengung der Flüssigkeiten bildet.

Dieser Schluss wird auch durch drei Versuchsreihen bestätigt, die gleichzeitig mit dem Spermin und den schützenden Flüssigkeiten nach dem oben erwähnten Plan angestellt wurden. Eine 2 proc. Lösung salzsauren Spermins wurde täglich zu je 1,0 ccm in die Bauchhöhle injicirt, indem mit den Injectionen 3 Tage vor der Tetanusintoxication begonnen wurde. In den beiden ersten Versuchsreihen wurden je 4 Thiere zur Sperminiujection verwandt, in der letzten Reihe nur 3 (und 4 Controlthiere). Alle mit Spermin behandelten Thiere starben gleichzeitig und einige von ihnen etwas früher als die Controlthiere (letzteres vielleicht unter dem Einfluss des Kochsalzes — das Spermin wird in physiologischer Kochsalzlösung gelöst).

Somit können weder die verschiedenen von Issajeff angeführten Flüssigkeiten, noch das Spermin Pöhl's die Mäuse gegen Tetanus so schützen, wie die von mir dargestellte Substanz und daher muss man anerkennen, dass sie ganz specifisch und keinem der bisher bekannten Stoffe ähnlich ist.

Gegenwärtig ein Urtheil über die Natur des schützenden Stoffes zu fällen, ist sehr schwer, da, abgesehen von den anderen Flüssigkeiten, sogar der secundäre Alkoholniederschlag des Glycerinextractes der Milz, der, in Wasser leicht löslich, hierbei eine braune Flüssigkeit bildet, offenbar ein Gemenge von verschiedenen Substanzen — darunter auch Eiweissstoffen — ist, während der durch fractionirte Fällung, nach Bearbeitung mit Ammoniumsulfat erhaltene spärliche Niederschlag, der eine grosse physiologische Wirkung besitzt, sich in eine durchsichtige farblose Flüssigkeit auflöste, die nicht nur keine einzige Eiweissreaction, sondern auch keine Biuretreaction ergab.

Die Vermuthungen inbetreff der Eigenschaften des Stoffes lassen sich etwa folgendermaassen formuliren:

1. Der Stoff ist ein Bestandtheil der Organzellen und lässt sich wahrscheinlich erst nach Zerstörung der Integrität derselben durch das Wasser extrahiren. In den Organsäften ist derselbe fast gar nicht enthalten. Im Pferdeblutserum findet er sich in einer unbedeutenden Menge, die nur eine Verzögerung des Todeseintrittes der mit Tetanus inficirten Thiere zur Folge hat.

2. Der Stoff gehört nicht zu den Eiweissstoffen.

3. Eine Beimengung der letzteren — Albumine und Globuline — scheint sogar die Entfaltung der schützenden Eigenschaften zu beeinträchtigen.

4. Der Stoff verträgt eine wiederholte (3—4malige) Erwärmung auf 55° und sogar 60° C. im Laufe von 10 Minuten. Eine 15 Minuten lange Erwärmung im Apparat mit strömendem Wasserdampf verringert die Wirksamkeit unbedeutend.

5. Er lässt sich nur sehr langsam dialysiren.

6. Der Stoff wird zum Theil, bei Weitem nicht vollständig, aus den Lösungen mit den Niederschlägen mechanisch mit fortgerissen.

7. Der Stoff ist leicht löslich in Wasser und in wasserhaltigem Glycerin. Durch wasserfreien Alkohol wird er gefällt. Von Chloroform wird er nicht beeinflusst, durch sehr schwache Alkalien nicht verändert, hingegen durch Säuren stark geschädigt, sogar wenn die Lösungen sehr schwach sind.

Ich wiederhole, dass die angegebenen Eigenschaften nur ver-

muthungsweise angeführt werden und nicht als endgültig festgestellt zu betrachten sind.

Aber nicht nur die chemische Natur, sondern auch die Methoden der Darstellung des schützenden Stoffes, ebenso wie seine Vertheilung in den verschiedenen Organen*) der für Tetanus empfänglichen und unempfänglichen Thiere, seine physiologischen Eigenschaften und seine Bedeutung in der Frage über die Immunität sind in der vorliegenden Arbeit nur berührt, und ein weiteres Studium derselben erfordert einen solchen Aufwand von Zeit und Mühe, dass die Kräfte eines einzelnen Menschen dazu nicht ausreichen. Dieser Umstand veranlasste mich auch zum grossen Theil meine, fürs Erste bescheidenen, Resultate zu veröffentlichen.

Meine ferneren Bestrebungen sind auf das Studium der Methoden, mit deren Hülfe eine möglichst vollständige Extrahirung und Concentrirung dieses Stoffes zu erlangen wäre, sowie auf die Erforschung seines Verhaltens anderen Krankheiten gegenüber, sowohl Intoxicationen wie die Diphtherie, wie reinen Infectionen, gerichtet. Bis jetzt sind in dieser Richtung nur drei Versuche mit Diphtherie an Meerschweinchen gemacht. Leider war die Infection bei allen Thieren eine zu starke, da die minimale sicher tödtliche Dosis nicht genau genug festgestellt worden war: die Controlthiere verendeten im Laufe von 30, 42 und 55 Stunden, was von der Dosis abhängig sein kann, die die kleinste tödtliche Dosis, welche Meerschweinchen in 4—5 Tagen tödtet (Behring 103, Theil 2, S. 14), mehrfach übertraf. Bei den mit dem schützenden Stoff behandelten Thieren wurde der Todeseintritt bei diesen Versuchen um 17 Tage 18 Stunden, 13 Tage 10 Stunden und 17 Tage 18 Stunden verzögert.

Vorliegende Arbeit ist im klinischen Laboratorium bei dem Lazareth des 1. Kadettencorps ausgeführt worden.

Lieraturverzeichniss.

1. *a)* Behring und Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 49; *b)* Behring, Ebenda. Nr. 50; *c)* Derselbe, Die Blutserumtherapie. 1892. I. u. II. Leipzig; *d)* Behring und Knorr, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XIII. S. 407; *e)* Behring, Boer und Kossel, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 17 u. 18. — **2.** Fraenkel, C., Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 49. — **3.** *a)* Brieger, L. und Fraenkel, C., Ebenda. S. 241; *b)* Brieger, L. und Cohn, G., Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XV. S. 1 u. 439; *c)* Brieger, L., Ebenda. 1895. Bd. XIX. S. 101. — **4.** Tizzoni, G. und Cattani, J., *a)* Centralbl. f. Bacteriologie. 1891. Bd. IX. S. 189; *b)* Riforma med. 1891. S. 385 und 397. — **5.** Vaillard, L., *a)* Comptes rendus de la soc. de biol. 1891. Vol. III. Sér. 9. p. 147 u. 462; *b)* Annales de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 224 u. 385. — **6.** Kitasato, *a)* Zeitschr. f. Hygiene. 1891. Bd. X. S. 267; *b)* Derselbe, Ebenda. 1892. Bd. XII. S. 256. — **7.** *a)* Ehrlich, P. und Wassermann, Zeitschrift für Hygiene. 1894. Bd. XVIII. S. 239; *b)* Ehrlich, Kossel und Wassermann, Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 353. — **8.** Fedoroff, S., Centralbl. f. Bacteriologie. 1894. Bd. XVI. S. 484. — **9.** Abel, R., Ebenda. 1895. Bd. XVII. S. 36. — **10.** Bitter, H., Zeit-

*) Ein besonderes Interesse muss hierbei die Leber bieten.

schrift f. Hygiene. 1892. Bd. XII. S. 298. — **11.** Stern, R., *a)* Deutsche med. Wochenschrift. 1892. S. 827; *b)* Zeitschrift f. Hygiene. 1894. Bd. XVI. S. 456. — **12.** Bruschettini, A., Riforma med. 1892. No. 181. — **13.** Beumer, O. und Peiper, E., Zeitschr. f. klin. Medicin. 1895. Bd. XXVIII. — **14.** Klemperer, G., Berliner klin. Wochenschr. 1892. Nr. 32 u. 39. — **15.** Pawlowsky und Buchstab, Russkaja Medicina. 1893. No. 8, 9, 18 u. 25; Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 22, 27 u. 31. — **16.** Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 457. — **17.** Klemperer, G. und F., *a)* Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 39; 1892. Nr. 18; *b)* Klemperer, F., Ebenda. 1892. Nr. 13. — **18.** Foà, P. und Bonome, A., Zeitschr. f. Hygiene. 1889. Bd. V. S. 415. — **19.** Marmorek, A., Annales de l'Inst. Pasteur. 1895. S. 593. — **20.** Marmier, L., Ebenda. S. 533. — **21.** Bruschettini, A., Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 790; Riforma med. 1893. S. 163. — **22.** Fodor, J., *a)* Archiv f. Hygiene. 1886. Bd. IV. S. 129; *b)* Centralbl. f. Bacteriologie. 1890. Bd. VII. S. 753. — **23.** Flügge, C., Zeitschr. f. Hygiene. 1888. Bd. IV. S. 208. — **24.** Nutall, G., Ebenda. S. 353. — **25.** Nissen, F., Ebenda. 1889. Bd, VI. S. 488. — **26.** *a)* Buchner, H., Archiv f. Hygiene. 1890. Bd. X. S. 84; *b)* Buchner u. Voit, Fr., Ebenda. S. 101; *c)* Buchner und Sittmann, Ebenda. S. 121; *d)* Buchner und Orthenberger, Ebenda. S. 149; *e)* Buchner, Ebenda. 1893. Bd. XVII; *f)* Derselbe, Centralblatt für Bacteriologie. 1891. Bd. X. S. 699. 709, 727. 1892. Bd. XII. S. 855; *g)* Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1891. Nr. 25 u. 26; 1892. Nr. 8; *h)* Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1892. Nr. 19. — **27.** Hankin, E. H., *a)* Proceedings of the Royal society of London. 1890. Vol. XLVIII; *b)* The british med. Journal. 1890. p. 65; 1891. Febr. 28; *c)* Centralbl. f. Bacteriologie. 1891. Bd. IX. Nr. 10 und 11; Bd. X. Nr. 11 u. 12; *d)* Ebenda. 1892. Bd. XI. Nr. 23; Bd. XII. Nr. 22 und 23; *e)* Ebenda. 1893. Bd. XIV. Nr. 25. — **28.** *a)* Pfeiffer, R. und Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XIV. S. 46; *b)* Wassermann, A., Ebenda. S. 35; *c)* Pfeiffer und Issajeff, Ebenda. 1894. Bd. XVII. S. 355; *d)* Pfeiffer, R., Ebenda. Bd. XVIII S. 1; *e)* Issajeff, Ebenda. Bd. XVI. S. 288; *f)* Pfeiffer, R., Ebenda. S. 268; *g)* Derselbe, Ebenda. 1895. Bd. XIX. S. 75; *h)* Derselbe; Ebenda. Bd. XX. S. 198; *i)* Pfeiffer, R., Deutsche med. Wochenschrift. 1894. S. 898. — **29.** Metchnikoff, E., Annales de l'Institut Pasteur. 1895. p. 433; Bordet, J., Ebenda. S. 462. — **30.** *a)* Behring und Frank; Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 16; *b)* Behring und Wernicke, Zeitschrift f. Hygiene. 1892. Bd. XII. S. 10; *c)* Behring, Ebenda. S. 1 u. 45; *d)* Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 48; *e)* Behring und Boer, O., Ebenda. 1894. Nr. 21. — **31.** Lorenz, Centralbl. f. Bacteriologie. 1893. Bd. XIII. S. 357. — **32.** Ketscher, Botkin's Bolnitschnaja Gaseta. 1894. No. 2, 3 u. 4 (russisch). — **33.** Bernheim, S., Centralbl. f. Bacteriologie. 1894. Bd. XV. S. 654. — **34.** Duenschmann, Annales de l'Institut Pasteur. 1894. p. 403. — **35.** Centanni, E., Deutsche med. Wochenschr, 1893. Nr. 44 u. 45. — **36.** Hericourt, J. und Richet, Ch., Comptes rendus de la soc. de biologie. 1889. Vol. I. Sér. 9. p. 157; 1890. Vol. II. Sér. 9. p. 325; 1891. Vol. III. Sér. 9. 335; 1895. Vol. II. Sér. 10. p. 13. — **37.** Renon und Chenot, ibidem. 1895. Vol. II. Sér. 10. p. 493. — **38.** Ogata und Jasuhara, Centralbl. f. Bacteriologie. 1891. Bd. IX. S. 25 u. 597. — **39.** Enderlen, Münchener med. Wochenschr. 1891. S. 320. — **40.** Petermann, Annales de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 506. — **41.** Serafini u. Enriquez, Annali dell' Instituto d'Igiene speriment, della R. Università di Roma. Nuova serie. 1891. Vol. I. — **42.** Roudenko, Annales de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 515. — **43.** Lazarus, A. und Weyl, Th., Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 1129. — **44.** Brandt, O., Inaug. Diss. Greifswald. 1891. — **45.** Roux, E. und Vaillard, L., Annales de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 65. — **46.** Kuprianoff, Centralblatt f. Bacteriologie. 1894. Bd. XVI. S. 415. — **47.** Bonome, Riforma med. 1891. p. 577. — **48.** Chenot und Pick, Comptes rendus de la soc. de biologie. 1892. Vol. IV. Sér. 9. Memoires. p. 91. — **49.** Pansini, S., Beiträge z. pathol. Anatomie u. allg. Pathologie. Bd. XII. S. 372. — **50.** Aronson, Berliner klin. Wochenschrift. 1893. Nr. 25 u. 26. — **51.** Metchnikoff und Roux, Annales de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 479. — **52.** Pane, N., Rivista clin. e terap. 1891. Vol. XIII. p. 481. — **53.** Abel, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Vereins-Beilage. Nr. 19. S. 151. — **54.** Loeffler, Centralblatt f. Bacteriologie. 1894. Bd. XVI. S. 908. — **55.** Wassermann, A., Zeitschrift für Hygiene. 1895. Bd. XIX. S. 408. —

56. Orlowsky, W., Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 400. — 57. Klemperer, G., Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 50; Ztschr. f. klin. Med. 1894. Bd. XXV. — 58. Lazarus, A., Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 43 u. 44. — 59. Metchnikoff, Annales de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 403. — 60. Chantemesse u. Vidal, Ibidem. 1892. p. 755. — 61. Stern, Centralbl. f. Bacteriologie. 1894. Bd. XV. S. 335. — 62. Foà, P., Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XV. S. 369. — 63. Calmette, A., Annales de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 225. — 64. Wooldridge, L. C., Proceedings of the Royal society of London. 1887. Vol. XLII. p. 312; Archiv für Anatomie u. Physiologie. 1888. Physiol. Abth. S. 527. — 65. Wright, A., British med. Journal. 1891. p. 641. — 66. Kitasato, S., Brieger, L. und Wassermann, A., Zeitschrift für Hygiene. 1892. Bd. XII. S. 137; Wassermann, A., Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 369. — 67. Gramatchikoff, A., Annales de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 812. — 68. Uspensky, Die heilenden Eigenschaften der Thierorgane. 1894. St. Petersburg (russisch). — 69. Sacharoff, P., Wratsch. 1893. No. 25 u. 26 (russisch). — 70. Charrin und Roger, Comptes rendus de la Société de biologie. 1890. Vol. II. Sér. 9. p. 34. — 71. Canalis u. Marpurgo, Centralbl. f. Bacteriologie. 1891. Bd. IX. S. 12. — 72. Bakunin und Boccardi, Riforma med. 1891. p. 445. — 73. Metchnikoff, E., Annales de l'Inst. Pasteur. 1890. p. 193. — 74. Wagner, K., Ibidem. p. 570. — 75. Roux und Martin, Ibidem. 1894. p. 609. — 76. Poehl, A., Wratsch. 1894. p. 1344 (russisch); Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 6 u. 30. — 77. Gamaleïa, Comptes rendus de la Société de biologie. 1890. Vol. II. Sér. 9. p. 694; Le Bulletin méd. 1890. p. 1108. — 78. Kurlow, M., Wratsch, 1888. No. 45 u. 47 (russisch); Archiv f. Hygiene. 1889. Bd. IX. S. 450. — 79. Foà und Scabia, Gazzetta med. di Torino. 1892. No. 13, 14 u. 15. — 80. Kanthack, A., Centralbl. f. Bacteriologie. 1892. Bd. XII. S. 227. — 81. Tizzoni, G. und Cattani, J., Riforma med. 1893. p. 189; Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 134. — 82. Orlandi, E., Riforma med. 1893. p. 92. — 83. Righi, J., Ibidem. 1893. p. 170; 1894. No. 253. — 84. Tictin, J., Centralblatt f. Bacteriologie. 1894. Bd. XV. S. 840. — 85. Benario, Deutsche medic. Wochenschr. 1894. S. 8. — 86. Bardach, Annales de l'Inst. Pasteur. 1889. p. 577; 1891. p. 40. — 87. Lubarsch, O., Zeitschr. f. klin. Medic. 1891. Bd. XVIII. — 88. Montuori, A., Estratto dal Rend. della R. Accad. delle Scienze Fis. e Mat. 1892. Fasc. 7. — 89. Roux und Yersin, Annales de l'Inst. Pasteur. 1889. p. 273. — 90. Wassermann und Proskauer, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 584. — 91. Brown-Séquard, Comptes rendus de la Société de biologie. 1892. Vol. IV. Sér. 9. p. 410. — 92. Abelous, E. und Langlois, P., Ibidem. p. 165. — 93. Charrin und Langlois, Ibidem. 1894. Vol. I. Sér. 10. p. 411. — 94. Abelous, J., Ibidem. 1895. Vol. II. Sér. 10. p. 458. — 95. Langlois und Charrin, Ibidem. 1893. Vol. V. Sér. 9. p. 812. — 96. Sanarelli, J., Annales de l'Institut Pasteur. 1892. p. 721; 1894. p. 193. — 97. Brieger u. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschrift. 1892. Nr. 18; Zeitschrift für Hygiene. 1893. Bd. XIII. S. 336. — 98. Roger, Comptes rendus de la Société de biologie. 1891. Vol. III. Sér. 9. p. 727. — 99. Wladimiroff, A., Zeitschr. f. Hygiene. 1894. S. 405. — 100. Javein, G., Wratsch. 1893. No. 7 u. 8 (russisch). — 110. Tuffier, La Semaine méd. 1890. No. 12 u. 26. — 102. Loewy, A. und Richter, P. F., Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 240. — 103. Behring, Gesammelte Abhandlungen. Bd. I. 1893 Leipzig.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Wirkungen des Tropins und der Tropeïne.

Von

Privatdocent Dr. R. Gottlieb,
Assistent des Instituts.

(Mit 3 Curven.)

Mit dem Atropin werden bekanntlich eine Reihe künstlicher Ester des Tropins in die chemische Gruppe der Tropeïne zusammengefasst, in denen der im Atropin mit der Base verbundene Rest der Tropasäure durch andere Säureradicale ersetzt ist. In dem pharmakologischen System werden diese künstlichen Tropeïne seit Buchheim dem Atropin an die Seite gestellt und mit einer Reihe natürlich vorkommender Alkaloide, in denen die Tropasäure mit dem Tropin isomeren Basen verbunden ist, zur Gruppe des Atropins und der Tropeïne vereinigt. Für die Pharmakologie bietet diese Gruppe die Aufgabe, die physiologischen Wirkungen der Tropeïne mit jenen des Atropins zu vergleichen und die Veränderungen kennen zu lernen, welche die Wirkung der Ester durch den Eintritt verschiedener Säureradicale aus der aliphatischen und aromatischen Reihe erleidet. Schon Buchheim[1]) hat auf diese Aufgabe hingewiesen und durch die Darstellung des Benzoyltropins und seine pharmakologische Vergleichung mit dem Tropin die in dieser Beziehung wohl bedeutungsvollste Thatsache ermittelt, dass das der Pupille gegenüber unwirksame Tropin erst durch die Verbindung mit dem aromatischen Säurerest mydriatische Wirkung erlangt. Obgleich bald darauf die Untersuchungen Ladenburg's[2]) eine bequeme Methode zur Darstellung der Tropeïne kennen gelehrt hatten, liegen aber über die Wirkung der seither — insbesondere von Ladenburg — dargestellten Tropeïne nur spärliche Notizen vor. Nur das Phenylglycolsäure-Tropin

1) Ueber die pharmakologische Gruppe des Atropin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V.

2) Liebig's Annalen. Bd. CCVI.

(Homatropin) hat durch seine praktische Anwendung Beachtung gefunden, während die übrigen Tropeïne meist nur auf ihre Pupillenwirkung geprüft, aber nicht näher pharmakologisch charakterisirt sind. Ich ergriff deshalb gern die Gelegenheit, die Wirkung einiger neuer Tropeïne zu untersuchen, welche mir durch die Freundlichkeit der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt zur Verfügung standen. Ueber die Darstellung dieser Tropeïne hat Herr Merck in seinem Jahresberichte über das Jahr 1894 bereits Näheres mitgetheilt. Ich erhielt als schön krystallinische Präparate Acetyltropin, Succinyltropin, Lactyltropin und Hippuryltropin und habe mit diesen Substanzen einige orientirende Versuche angestellt, deren Resultate ich, soweit sie pharmakologisches Interesse bieten, kurz mittheilen möchte. Zugleich führten die Versuche zu einer weiteren Untersuchung einiger Eigenschaften der Muttersubstanz der Gruppe, des Tropins.

Im Allgemeinen schien aus den bisherigen Beobachtungen hervorzugehen, dass auch die künstlichen Tropeïne wie die in der Natur vorkommenden Isomeren des Atropin qualitativ diesem gleich und nur quantitativ verschieden wirkten. Wie die folgenden Versuche aber zeigen, ergiebt die Untersuchung der neuen Tropeïne, dass sich die pharmakologische Gruppe der Tropeïne keineswegs mit der chemischen deckt, dass vielmehr bei einzelnen künstlichen Estern des Tropins die charakteristischen Wirkungen des Atropins nicht mehr nachweisbar sind, während dieselben interessante Beziehungen zu anderen Gruppen des pharmakologischen Systems erkennen lassen. Es war dabei von besonderem Interesse, die Fettsäure-Ester des Tropins kennen zu lernen, da solche bisher überhaupt noch nicht pharmakologisch untersucht sind. Endlich schien auch die Frage der Beachtung werth, ob die Atropinwirkungen auf Pupille und Froschherz, die nach den ähnlichen Innervationsverhältnissen beider Organe und nach der Analogie zahlreicher Giftwirkungen als zusammengehörig betrachtet werden müssen, auch bei den Veränderungen des Tropins durch Verbindung mit den verschiedenen Säureresten stets neben einander auftreten oder gleichzeitig fehlen; besonders forderte das Tropin selbst in dieser Beziehung zu neuen Versuchen auf, da es nach Buchheim auf die Pupille ohne Wirkung sein, aber doch die Vagusendigungen im Sinne des Atropins lähmen sollte.

Bevor ich mich der Betrachtung der peripheren Wirkungen der Substanzen zuwende, die grösseres pharmakologisches Interesse beanspruchen dürfen, mögen hier einige Bemerkungen über das allgemeine Vergiftungsbild Platz finden. Dasselbe ist bei den verschie-

denen Tropeïnen sehr verschiedenartig; doch dürften wenige Notizen hierüber um so mehr genügen, da sich die Tropeïne im Thierversuche als relativ ungiftige Substanzen erwiesen. Das Tropin selbst kann bei Katzen bis 0,8 gr pro Kilo per os injicirt werden, ohne auffallende Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Im Gegensatze zu der Unwirksamkeit des Tropins auf die Pupille bei localer Einwirkung auf das Auge ist es jedoch erwähnenswerth, dass bei der Allgemeinvergiftung durch 0,2—0,5 Tropin. sulfur. als constantes Vergiftungssymptom an Katzen eine sehr auffallende Mydriasis eintritt. Die Pupillenerweiterung ist maximal und dauert Stunden lang an: die Pupille ist dabei gegen Lichteinfall reactionslos. Ueber die Ursache dieser Mydriasis habe ich keine näheren Untersuchungen angestellt; da sie auch durch wiederholte locale Application von Tropin in Substanz nicht hervorgerufen werden kann, so erweist sie sich als gänzlich verschieden von der Atropin-Mydriasis. Die Pupillenerweiterung wird ferner nicht blos durch Physostigmin prompt beeinflusst, sondern auch durch Muscarin wieder verengt.

Dem Acetyltropin kommen ausgesprochen erregende Wirkungen zu. An Fröschen stellt sich nach 0,05—0,1 Acetyltropin nur vorübergehende Narkose, nach 30—40 Minuten aber deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit ein. An Katzen treten nach Gaben von 0,3 g, an Kaninchen nach 0,08—0,1 g heftige clonische und tonische Krämpfe ein, in denen die Thiere durch Respirationsstillstand zu Grunde gehen. Wie das Atropin selbst hat demnach auch das Acetyltropin im Vergleiche zur Muttersubstanz, Tropin erregende Eigenschaften angenommen.

Dem Succinyltropin scheinen hingegen erregende Wirkungen gänzlich abzugehen. Bei Katzen erfolgt der Tod nach Gaben über 0,5 g unter Lähmungserscheinungen. An Fröschen tritt schon nach Gaben von 0,02 g Succinyltropin. hydrobromic., nach etwa 10 bis 15 Minuten deutliche Curarewirkung auf; gleichzeitig wird aber auch das Rückenmark gelähmt.

Das Hippuryltropin zeigt an Fröschen die eigenthümliche Combination der Wirkungen der beiden ersterwähnten Tropeïne. Neben einer deutlichen Curarewirkung macht sich nämlich nach einiger Zeit eine strychninartige Wirkung auf das Rückenmark geltend, so dass nach 0,05 Hippuryltropin hydrobrom. in einer aus dem Kreislaufe ausgeschalteten Extremität nach 1—2 Stunden auf Erschütterung ein auf diese Extremität beschränkter Tetanus eintritt, während der übrige der Curarewirkung der Substanz ausgesetzte Körper in schlaffer Lähmung verharrt. An den der Curarewirkung so viel unzugänglicheren Säugethieren tritt der Tod — an einer Katze erst nach

1 g per os — unter Erregungserscheinungen und strychninartigen Krämpfen ein.

Das Lactyltropin ist unter den untersuchten Tropeïnen das ungiftigste. Auch 1 g des salpetersauren Salzes wird von einer mittelgrossen Katze ohne Vergiftungssymptome vertragen.

Die Wirkung der Tropeïne auf die Katzenpupille.

Die Spaltungsproducte des Atropins besitzen bekanntlich nicht mehr seine mydriatischen Eigenschaften. Nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Fraser[1]), Hellmann[2]) u. Buchheim (a. a. O.) bewirkt das Tropin selbst, als schwefelsaures Salz auch in „grösserer Menge in Substanz ins Auge gebracht" keine Pupillenerweiterung. Erst mit der Esterbildung tritt also die charakteristische Wirkung auf die Pupille auf. Dieselbe Wirkung hat nun auch, wie zuerst Buchheim festgestellt hat, die Esterificirung mit anderen aromatischen Säuren. Von den von Ladenburg dargestellten Tropeïnen wirkt insbesondere das Atrolactyltropin oder Pseudo-Atropin ganz wie Atropin und auch das Mandelsäuretropin erweitert bekanntlich die Pupille nicht weniger energisch, wenn auch rascher vorübergehend. Auch das von Buchheim dargestellte Benzoyltropin wirkt mydriatisch; doch muss es in Substanz in Gaben von 0,001 g in das Auge gebracht werden, um nach einer halben Stunde beginnende Pupillenerweiterung zu bewirken.

Es musste somit von Interesse sein, ob auch die Esterificirung mit Säuren der Fettreihe dieselbe Wirkung in Erscheinung treten lässt. Bei der Essigsäure sowie bei der Bernsteinsäure ist dies nicht der Fall. Man kann diese Tropeïne in Substanz in den Conjunctivalsack von Katzen bringen, sodass eine concentrirte Lösung der leicht löslichen Substanzen einwirkt, ohne eine Beeinflussung der Pupillenweite wahrzunehmen. Die Esterbildung mit diesen Fettsäuren ist demnach für das Auftreten der mydriatischen Eigenschaften ohne Effect. Es läge der Gedanke nahe, hier einen Gegensatz in der Wirkung der Ester von aromatischen Säuren und von Fettsäuren anzunehmen. Deshalb ist es von Interesse, dass das Lactyltropin zwar schwach, aber deutlich pupillenerweiternd wirkt. 2 proc. Lösungen erzeugen allerdings noch keine Mydriasis, wenige Tropfen aber 10—20 proc. Lösung ins Auge gebracht rufen eine nach etwa einer halben Stunde beginnende Differenz in der Pupillenweite hervor.

1) Procedings of the R. Society of Edinburgh 1869.

2) Inaug.-Diss. Jena 1873.

Dieser Unterschied erreicht nach zwei Stunden sein Maximum; die Pupille reagirt zwar auch dann noch träge auf Belichtung, bleibt aber etwa 3 mal so weit als jene des gleich belichteten anderen Auges. Nach etwa 5 Stunden ist die Differenz verschwunden. Einen ganz ähnlichen Einfluss auf die Katzenpupille zeigt das Hippuryltropin.

Wie sich aber im Lactyltropin ein Fettsäureester des Tropins als mydriatisch wirksam erweist, so lassen andrerseits aromatische Ester wie Salicyltropin und Cinnamyltropin nach Falck's Versuchen [1]) die mydriatische Wirkung vermissen. Es ergiebt sich demnach, dass das Tropin sowohl durch die Esterificirung mit aromatischen als auch mit Säuren der Fettreihe atropinartige Wirkung auf die Pupille erlangen kann, dass aber keineswegs allen Tropeïnen mydriatische Wirkung zukomme.

Pictet [2]) hat auf Grund der bisherigen Befunde darauf hingewiesen, dass nur jene Tropeïne mydriatisch wirkten, deren Säure ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Damit stimmt aber die mydriatische Wirkung des Benzoyltropins und des Hippuryltropins nicht überein und es erscheint wohl derzeit aussichtslos, nach Gesetzmässigkeiten zu suchen, in wie weit der Eintritt der Pupillenwirkung von der Constitution der esterbildenden Säure abhängig wäre.

Wirkung des Tropins und der Tropeïne auf das Froschherz.

Alle untersuchten Tropeïne heben den Muscarinstiilstand des Froschherzens auf. Ein Blick auf die folgenden Versuchsbeispiele zeigt jedoch, dass sich die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch diese Substanzen wesentlich von der durch Atropin unterscheidet.

Versuch I (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Acetyltropin).
Rana esculenta; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
10 h 42 m	44	
10 h 45 m	2 Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens gebracht.	
10 h 59 m	Stillstand complet.	
11 h 2 m	Subcutane Inj. von 0,003 g Acetyltropin hydrobromic.	
11 h 5 m	1	Es beginnen schwache Contractionen des Ventrikels.
11 h 7 m	2	
11 h 9 m	4	

1) Ladenburg, a. a. O.

2) Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Constitution. Berlin 1891.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 14 m	10	Ventrikel contrahirt sich schwach. Vorhöfe ruhig.
11 h 20 m	18	Contraction etwas kräftiger. Diastole breit.
11 h 25 m	21	Vorhöfe völlig unbetheiligt.
11 h 28½ bis 30 m	Stillstand 1½ Minuten lang wieder eingetreten.	
11 h 31 m	14	
11 h 32 m	20	Ventrikelcontractionen kräftig.
11 h 43 m	28	Vorhöfe völlig ruhig.
11 h 44 m	2 Tropfen 3 promille Atropinlösung in die Nähe des Herzens.	
11 h 46 m	34	Herz ist „klein" geworden, die Contraction ausgiebiger, die Entleerung des Herzens vollständig. Die Vorhöfe schlagen mit.
11 h 47 m	36	Versuch abgebrochen.

Versuch II (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Acetyltropins). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 15 m	46	
12 h 16 m	2 Tropfen Muscarin in die Nähe des Herzens.	
12 h 20 m	Stillstand complet.	
12 h 25 m	Subcutane Inj. von 0,03 g Acetyltropin hydrobromic.	
12 h 27 m	2	Beginn schwacher Ventrikelcontractionen:
12 h 28 m	3	in 15 Sec; dann wieder Stillstand bis
12 h 29 m	3	in 15—20 Sec., dann folgt wieder Stillstand
12 h 30 m	5	in 30 Sec., dann Stillstand von etwa 1 m.
12 h 32 m	2	
12 h 34 m	4	
12 h 36 m	19	Herzcontractionen sind rhythmisch.
12 h 40 m	22	Ventrikelcontractionen ziemlich kräftig, die Vorhöfe noch ruhig.
12 h 45 m	24	Auch die Vorhöfe contrahiren sich.
12 h 50 m	24	Kräftige Systole, aber Diastole von Muscarincharakter.
12 h 52 m	Subcutane Inj. von 0,003 Atropin.	
12 h 55 m	40	Sehr kräftige Systole und normale Diastole.

Ganz wie das Essigsäure-Tropin verhalten sich Bernsteinsäure- und Hippursäure-Tropin. Es sind zur Aufhebung des Muscarinstillstandes im Vergleich zum Atropin sehr hohe Gaben nothwendig (etwa die 1000fache Gabe des Atropin). Aber auch abgesehen von diesem rein quantitativen Unterschiede machen die Erscheinungen bei der Aufhebung einen wesentlich anderen Eindruck. Denn während

auch nach kleinsten Atropingaben (z. B. $^1/_{200}$ mg) den ersten Contractionen des Herzens bald schnellere Pulse folgen und die Herzthätigkeit nach einiger Zeit ihren normalen Typus wiedererhält wird durch die genannten Tropeïne die Hemmung niemals vollständig überwunden, der Charakter der Muscarinwirkung bleibt vielmehr auch nach Aufhebung des Stillstandes durch die „Grösse" des Herzens, seine ungenügende Entleerung und breite Diastole ausgeprägt. Die Schlagfolge des Herzens erreicht auch nicht ihren normalen Werth und eine kleine nachfolgende Atropingabe ruft stets noch Beschleunigung hervor. Fast immer erfolgt die Aufhebung des diastolischen Stillstandes sehr allmählich und häufig kann man dabei eine eigenthümliche „Gruppenbildung" des Pulses beobachten, indem Anfangs 3—5 Ventrikelcontractionen innerhalb $^1/_4$—$^1/_2$ Minute erfolgen, zwischen diese Gruppen sich aber wieder diastolische Stillstände von $^1/_2$ bis 1 Minute Dauer zwischenschieben (s. Versuch II); oft tritt auch nach minutenlangem, ziemlich frequentem Schlagen des Vertikels unvermittelt ein länger dauernder diastolischer Stillstand wieder ein. Die Vorhöfe betheiligen sich an den Pulsen stets erst nach längerer Zeit, ja oft erst, wenn der Ventrikel bereits 20—25 Contractionen in der Minute ausführt. Vor Allem aber muss betont werden, dass auch nach Mitbetheiligung der Vorhöfe die Herzthätigkeit das normale Bild nicht wieder gewinnt, das nach gewisser Zeit auch kleinste Atropingaben herbeiführen.

Das Lactyltropin weicht von dem geschilderten Verhalten insofern ab, als nach grossen Gaben von 2—5 cg die Erscheinungen der Aufhebung mehr denen nach Atropin gleichen und die Aufhebung eine vollständige werden kann. Bei den anderen Tropeïnen wurde Aehnliches nur bei Hippuryltropin beobachtet, wenn dasselbe in 2 proc. Lösung in die Nähe des Herzens geträufelt wurde, nicht aber nach subcutaner Injection. Kleinere Gaben Lactyltropin verhalten sich wie Acetyltropin.

Versuch III (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Lactyltropin). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 30 m	50	
11 h 32 m	2 Tropf. Muscarin in die Nähe der Herzens.	
11 h 40 m	Stillstand complet.	
11 h 45 m	Subcutane Inj. von 0,005 g Lactyltropin nitric.	

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
11 h 47—53 m	1—4	3—4 Contractionen in 15 Sec., dazwischen diastolische Stillstände von $^1/_2$—$^3/_4$ m.
11 h 54 m	11	
11 h 56 m	12	Vorhöfe schlagen ganz schwach mit.
12 h 15 m	15	Systole kräftiger, Diastole muscarinartig.
12 h 30 m	14	
12 h 31 m	Subcutane Inj. von 0,002 Atropin sulph.	
12 h 40 m	44	Systole ungemein kräftig. Diastole normal.

Versuch IV. (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Lactyltropin in grosser Gabe).

Zeit	Herzcontractionen in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 25 m	40	
12 h 28 m	Herz durch 1 Tropf. Muscarin zum Stillstand gebracht.	
12 h 32 m	Subcutane Injection von 0,02 Lactyltropin nitric.	
12 h 33 m	4	
12 h 34 m	26	Vorhöfe schlagen schwach mit.
12 h 35 m	29	
12 h 40 m	26	Kräftige Pulse.
12 h 43 m	3 Tropfen 1 pro mille Atropin auf das Herz.	
12 h 45 m	32	Versuch abgebrochen.

Mit der geschilderten Unvollständigkeit der Aufhebung steht die Thatsache im Einklang, dass auch nach grossen Gaben dieser Tropeïne die Vagusreizung nicht vollkommen unwirksam wird. Ebenso bleibt auch nach längerer Einwirkung sehr grosser Gaben das Muscarin wirksam und vermag bedeutende Verlangsamung der Schlagfolge mit lang andauernden Diastolen, wenn auch nicht mehr Stillstand herbeizuführen.

Versuch V (Wirkung des Muscarin nach Acetyltropin). Rana esculenta; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 21 m	46	
11 h 22 m	Subcutane Inj. von 0,05 Acetyltropin.	
11 h 24 m	48	
11 h 28 m	46	Systole deutlich verlängert, Diastole sehr kurz.
11 h 35 m	42	Systole lang. Herzspitze bleibt auch in der Diastole contrahirt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 45 m	42	
11 h 46 m	2 Tropfen Muscarin auf das Herz.	
11 h 47 m	34	Diastole wird breit.
11 h 53 m	26	Systole sehr kräftig, Diastole muscarinartig.
12 h — m	12	Vorhöfe bleiben in diastolischem Stillstand.
12 h 15 m	8	Completer Stillstand tritt auch in der Folge nicht ein.

Versuch VI (Wirkung von Muscarin nach Lactyltropin). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
12 h 5 m	44	
12 h 6 m	Subcutane Inj. von 0,025 Lactyltropin.	
12 h 9 m	48	
12 h 12 m	46	Systole sehr energisch, deutlich verlängert.
12 h 20 m	44	Herzspitze wird nicht ganz diastolisch.
12 h 35 m	42	
12 h 36 m	2 Tropf. Muscarin in die Nähe des Herzens.	
12 h 38 m	12	Kräftige Systole und lange Diastole.
12 h 42 m	6	Vorhöfe stehen still. Diastolisch.
12 h 50 m	1 Tropf. Atropin 1 pro mille auf das Herz.	
12 h 55 m	40	Versuch beendet.

Es entsteht die Frage, welche Deutung den geschilderten Erscheinungen zu geben ist; ob die genannten Tropeïne dem Atropin analog und nur quantitativ von ihm verschieden auf das Froschherz einwirken oder ob sie sich vielmehr einer Reihe anderer Substanzen anschliessen, die den Muscarinstillstand in indirecter Weise beeinflussen. In der That gleicht die Aufhebung des Stillstandes weit mehr der Wirkung von Physostigmin oder Campher auf das muscarinisirte Froschherz, als jenen des Atropins und das Verhalten der Tropeïne dem Muscarin und Vagusreize gegenüber liesse sich auch durch die Annahme erklären, dass ihre Wirkung nicht die Hemmungsapparate selbst, sondern andere nervöse Elemente im Herzen oder den Herzmuskel selbst betrifft. Um der Frage näher zu treten, musste untersucht werden, ob sich in der Beeinflussung des nicht muscarinisirten Froschherzens Anhaltspunkte für eine solche, auf andere als die Hemmungsapparate im Herzen gerichtete Wirkung ergeben.

Die untersuchten Tropeïne rufen in Gaben von 1—2 cg nach einer inconstanten vorübergehenden Beschleunigung des Herzschlages

eine Verlangsamung der Herzaction hervor; neben dieser geringen Abnahme der Pulszahl macht sich aber eine deutliche Verlängerung und Verstärkung der Systole geltend, die insbesondere bei Acetyl- und Lactyltropin sehr ausgesprochen ist (vgl. Versuch V u. VI). Insbesondere an Rana temporaria bemerkt man, dass die Contraction energischer wird und der Ventrikel länger in Systole verharrt, als vor der Einwirkung des Giftes. Die Wirkung bleibt lange Zeit bestehen und nur nach sehr grossen Gaben wird die Anfangs energische Contraction in der Folge allmählich kraftloser. Vorübergehend tritt ferner nach grösseren Gaben ein der sogenannten Herzperistaltik ähnlicher Zustand ein, indem einzelne Theile des Ventrikels in der Systole sich nicht entleeren und als Höcker vorgewölbt bleiben, während die Herzspitze in der Diastole etwas contrahirt bleibt. Niemals aber kommt es zu einem systolischen Stillstand, vielmehr wird die lang dauernde Systole allmählich unvollständiger und nach stundenlanger Beobachtung sieht man das Herz in Lähmung übergehen.

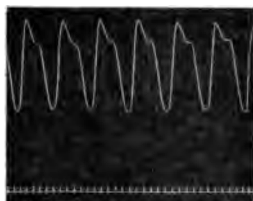
Die geschilderte Veränderung der Herzthätigkeit kann am einfachsten durch eine Fühlhebelvorrichtung, wie sie Kaiser[1]) beschrieben hat, graphisch dargestellt und die Verlängerung der systolischen Phase an der Curve gemessen werden. Ein derartiger Fühlhebel schreibt, auf die Ventrikelbasis aufgesetzt, ohne die Herzthätigkeit wesentlich zu verändern, eine Curve, die von Kaiser ausführlich discutirt ist und an der sich Beginn und Ende der einzelnen Herzphasen deutlich ausprägen, so dass durch Ordinaten der betreffenden Curvenpunkte bei gleichzeitiger Registrirung von $^1/_5$ Secunden mittelst des Jaquet'schen Chronoskops die Dauer von Systole und Diastole in bequemer Weise gemessen werden kann. Die beigegebenen 3 Figuren zeigen Curvenabschnitte aus dem folgenden Versuche; in I sind die normalen Herzbewegungen registrirt, in II ihre Veränderung 15 Minuten nach Injection von Acetyltropin, in III 30 Minuten nach derselben. In ähnlicher Weise lässt sich die Veränderung der Herzthätigkeit mittelst der Engelmann'schen Suspensionsmethode registriren und Herr Cand. med. Schiller wird über solche Versuche nächstens berichten.

Versuch VII (Wirkung von Acetyltropin auf die einzelnen Phasen der Herzthätigkeit). Rana temporaria schwach curarisirt; Herz freigelegt und mit dem Kaiser'schen Fühlhebel armirt.

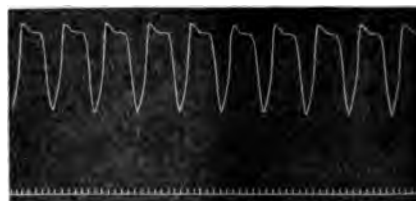
Zeit	Zahl der Herzcontractionen pro 1 Min.	Dauer von Systole und Dastole in $^1/_{10}$ Sec.	
10 h 15 m	50	Systole 6	Diastole 5.
10 h 20 m	49	Systole 6	Diastole 5.

1) Zeitschr. f. Biologie. 1893. S. 203.

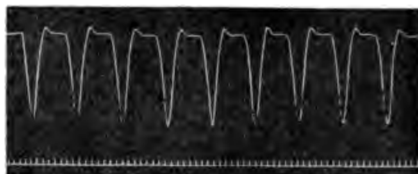
Zeit	Zahl der Herzcontractionen pro 1 Min.	Dauer von Systole und Diastole in $^1/_{10}$ Sec.	
10 h 22 m	Subcutane Inj. von 0,03 Acetyltropin.		
10 h 37 m	44	Systole 8	Diastole 4.
10 h 45 m	42	Systole 8	Diastole 4.
11 h 2 m	42	Systole 9	Diastole 4.



Curve 1. (Normal.)



Curve 2. 15 Min. nach Acetyltropin.



Curve 3. 30 Min. nach Acetyltropin.

Auch am Williams'schen Froschherzapparate ist die Verlängerung der Systole kenntlich. Hier spricht sich aber mit der Verlangsamung der Pulse auch die Verstärkung der einzelnen Contractionen durch ein Höherwerden der Pulse und eine entsprechende Vergrösserung des Pulsvolums, sowie durch geringes Ansteigen des mittleren Druckes aus. Die absolute Kraft des Herzens bleibt dabei unverändert.

Versuch VIII (Wirkung von Lactyltropin am Williams'schen Apparate).

Zeit	Zahl d. Pulse pro Minute	30 Pulse fördern Blut in ccm	Mittl. Druck in mm Hg	Pulshöhe in cm	Absol. Kraft in mm Hg
11 h 55 m	56	3,7	10	3	—
12 h — m	59	3,5	10	3	44
12 h 10 m	57	3,9	10,5	3,5	—
12 h 12 m	zu 20 ccm Blut (Aussenflüssigkeit) 0,04 Lactyltropin zugesetzt.				
12 h 16 m	52	4,8	11	4	—
12 h 20 m	50	5,0	12	4,5	—
12 h 40 m	50	5,4	13	5,5	—
12 h 55 m	48	5,4	14	5,5	44
3 h — m	38	5,2	12	4	40

Die Tropeïne, insbesondere Acetyl- und Lactytropin beeinflussen demnach die Thätigkeit des Froschherzens durch Verlängerung und

Verstärkung der systolischen Contraction, sie steigern die Neigung des Ventrikels in Systole zu verharren. Diese Wirkung erinnert am meisten an das erste Stadium der Digitalinwirkung, für welches dieses Symptom besonders von Dreser[1]) hervorgehoben wurde. Am besten lässt sich die Veränderung in dem Verhältniss der einzelnen Herzphasen beobachten und mittelst des Fühlhebels oder der Engelmann'schen Suspensionsmethode registriren nach kleinsten Helleboreïngaben, nach denen der systolische Stillstand erst nach längerer Zeit (1/2—1 Stunde) eintritt.

Kehren wir nun zu dem Ausgangspunkte dieser Untersuchung zurück, so muss die Frage aufgeworfen werden, ob die geschilderte Beeinflussung der Herzthätigkeit geeignet erscheint, die Aufhebung des Muscarinstillstands durch die Substanzen zu erklären? Schon Böhm[2]) hat die Angabe gemacht, dass Digitalin den Muscarinstillstand aufhebt. In welcher Weise aber jene kleinsten Helleboreïngaben, die erst nach längerer Zeit systolischen Stillstand herbeiführen, den Muscarinstillstand beeinflussen, mag das folgende Versuchsbeispiel illustriren.

Versuch IX (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch 0,0005 Helleboreïn). Rana esculenta; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 40 m	50	
11 h 43 m	Stillstand nach 2 Tr. Muscarin complet.	
11 h 45 m	Subcutane Inj. von 0,0005 Helleboreïn.	
11 h 48 m	2	Beginn von Ventrikelcontractionen:
11 h 49 m	5	In 30 Sec.; dann Stillstand von etwa 1/2 Minute.
11 h 50 m	4	In 20 Sec.; dann wieder Stillstand.
11 h 51 m	5	Ventrikelcontractionen kräftiger, rhythmisch; Vorhöfe sind ruhig.
11 h 52 m	20	
11 h 53 m	24	
11 h 55 m	20	Vorhöfe schlagen ganz schwach mit.
11 h 56 m	8	In 40 Sec.; dann Stillstand von 1/2 Minute.
11 h 58 m	12	
12 h 5 m	24	Systole sehr kräftig; Diastole gross.
12 h 12 m	24	Diastole noch muscarinartig.
12 h 15 m	2 Tropf. Atropin in die Nähe des Herzens.	
12 h 22 m	42	Normale Herzthätigkeit; Systole sehr kräftig.
12 h 35 m	8	Beginn der Peristaltik.
12 h 42 m	Uebergang in systolischen Stillstand.	

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 221.
2) Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 162.

Der Versuch zeigt, dass auch kleinste Helleboreïngaben den Muscarinstillstand aufheben und ziemlich frequente, kräftige Ventrikelcontractionen anregen, bevor das Herz durch die typische Digitaliswirkung in systolischen Stillstand übergeht. Die Aufhebung ist aber eine unvollständige, der Charakter der Muscarinwirkung spricht sich auch nach der Aufhebung in der Schlagfolge des Herzens aus und erst eine geringe Gabe Atropin führt zu normaler Frequenz und normalem Typus der Herzthätigkeit. Die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch kleinste Helleboreïngaben bietet somit die grösste Aehnlichkeit mit jener durch Tropeïne, wenn auch der weitere Verlauf der Vergiftung durch den systolischen Stillstand nach Helleboreïn einen so durchgreifenden Unterschied zeigt. Auch diese Aufhebung ist charakterisirt durch ihre Unvollständigkeit; ja auch jenes eigenthümliche Symptom der „Gruppenbildung" der Ventrikelpulse und die diastolischen Stillstände, die häufig die Aufhebung unterbrechen, findet sich nach Helleboreïn wieder. Andrerseits hat Kaiser[1]) gezeigt, dass auch nach grösseren Helleboreïngaben und unmittelbar vor dem systolischen Stillstande Muscarin und Vagusreiz ihre Wirksamkeit nicht eingebüsst haben.

Erinnert somit die Wirkung einzelner Tropeïne auf das Froschherz an das erste Stadium der Digitaliswirkung, so heben andrerseits kleinste Helleboreïngaben in diesem ersten Stadium den Muscarinstillstand in sehr ähnlicher Weise auf und es liegt der Schluss nahe, dass es sich auch bei den Tropeïnen nicht um eine atropinartige Lähmung der Hemmungsapparate, sondern um Beeinflussung anderer Theile des Herzens handelt. Freilich die Annahme, dass neben der nachweisbaren Reizwirkung auf das Herz ihnen noch eine atropinartige Wirkung zukomme, die nur qualitativ so gering ist, dass sie sich am nicht-muscarinisirten Herzen nicht nachweisen liesse, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Doch genügt die nachgewiesene Reizwirkung auf das Herz zur Erklärung aller Erscheinungen.

Die Annahme einer nur quantitativ weit geringeren Atropinwirkung wird vor Allem durch die Abstammung der Substanzen von dem Tropin nahegelegt, dem schon selbst die Wirkung auf die Vagusenden zukommen sollte. Es musste deshalb auf die Wirkung der Muttersubstanz näher eingegangen werden.

Wie schon erwähnt, wirkt das Tropin auch in Substanz in's Auge gebracht, nicht mydriatisch. Nach den älteren Untersuchungen Buchheims, Hellmanns u. A. sollte es aber auf die Vagusenden im Sinne des Atropins, wenn auch weit schwächer einwirken. In

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXX. S. 393.

diesem Verhalten läge ein auffallender Gegensatz; denn die Uebereinstimmung in den Innervationsverhältnissen der Pupille und des Froschherzens ist eine so weitgehende und bedingt den Parallelismus der Wirkung auf die beiden Organe in einer so zahlreichen Reihe von Giften, dass das isolirte Auftreten der einen Wirkung ohne die andere befremden muss. Mit Rücksicht auf die Beobachtungen an den Tropeïnen musste deshalb die Frage nach der Wirkung des Tropins auf das muscarinisirte Froschherz neu aufgenommen werden.

Versuch X (Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropin). Rana esculenta; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1 Min.	Bemerkungen
6 h 32 m	50	
6 h 35 m	Stillstand nach 3 Tr. Muscarin complet.	
6 h 38 m	Subcutane Inj. von 0,015 Tropin sulfur.	
6 h 40 m	3	Contractionen des Ventrikels in 30 Sec., dann Stillstand.
6 h 41 m	3	Ventrikelcontractionen in 25 Sec.; Stillstand.
6 h 42 m	5	4 in 15 Sec.; dann Stillstand von 1/2 Minute.
6 h 46 m	11	
6 h 47 m	0	Stillstand von über 1 Minute.
6 h 49 m	20	Vorhöfe noch in Ruhe.
6 h 53 m	24	Systole kräftig, Diastole sehr gross.
6 h 58 m	27	Vorhöfe schlagen schwach mit.
7 h 20 m	28	
7 h 21 m	Subcutane Inj. von 0,001 Atropin sulf.	
7 h 30 m	40	Normale Herzthätigkeit.

Versuch XI. (Wirkung von Muscarin nach Tropin). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in 1. Min.	Bemerkungen
11 h 17 m	44	
11 h 19 m	Subcutane Inj. von 0,03 Tropin sulfur.	
11 h 22 m	48	
11 h 26 m	40	
11 h 40 m	38	Systole deutlich verlängert; Diastole kurz.
11 h 50 m	37	
11 h 52 m	2 Tr. Muscarin in die Nähe des Herzens.	
12 h 4 m	16	Deutlicher Muscarincharakter.
12 h 8 m	14	Systole kräftig; Diastole lang.
12 h 9 m	Wenige Tropf. Atrop. 1 pro mille auf d. Herz.	
12 h 12 m	36	Systole verlängert; Diastole kurz. Versuch abgebrochen.

Die Versuche zeigen, dass die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropin von der durch kleinste Atropingaben verschieden und in sehr ähnlicher Weise erfolgt, wie etwa durch Acetyltropin. Es sind im Vergleiche zum Atropin sehr grosse Gaben (3—5 mg) dazu nothwendig, die Aufhebung erfolgt allmählich unter „Gruppenbildung“ der Ventrikelcontractionen und bleibt eine unvollständige; öfters tritt nach erfolgter Aufhebung vorübergehend wieder diastolischer Stillstand ein und erst eine nachträgliche Atropingabe stellt den normalen Typus der Herzthätigkeit wieder her. Hingegen wird auch nach sehr grossen Tropingaben Muscarin nicht ganz unwirksam. Da Tropin ferner in ähnlicher Weise, — wenn auch vielleicht nicht so ausgeprägt, — wie z. B. Acetyltropin die systolische Phase des Herzens verlängert und verstärkt, sowie am Williams'schen Apparate eine Erhöhung der Pulse und Vergrösserung des Pulsvolums hervorruft, so wird man es als Reizmittel für das Herz ansprechen müssen und annehmen dürfen, dass auch Tropin nicht auf die Vagusendigungen wirkt, sondern durch einen Reiz auf andere Elemente des Herzens den Muscarinstillstand aufhebt.

Durch diese Deutung der Tropinwirkung wird es verständlich, dass zwar alle untersuchten Tropeïne den Muscarinstillstand beeinflussen, aber nur bei wenigen der Ester eine Lähmung der Hemmungsapparate nachweisbar ist; die Reizwirkung auf das Herz käme eben der ganzen Gruppe zu, die Atropinwirkung aber nur einzelnen Abkömmlingen des Tropin. Es verschwindet ferner durch die gegebene Deutung der Erscheinungen der erwähnte Gegensatz zwischen der Unwirksamkeit des Tropin auf die Pupille und der Herzwirkung der Substanz.

Dass dem Tropin und seinen Estern eine stimulirende Wirkung auf das Froschherz zukommt, lässt sich am besten unter pathologischen Verhältnissen erweisen. Das unter dem Einfluss einer muskellähmenden Substanz, z. B. des Kupfers langsam und kraftlos schlagende Froschherz wird so durch Tropin oder Acetyl- und Lactyltropin zu kräftigeren Systolen angeregt. Am Williams'schen Froschherzapparate kann in ähnlichen Versuchen, wie sie Harnack mit Physostigmin angestellt hat, erwiesen werden, dass der durch Kupfer hervorgerufene Stillstand des Froschherzens durch Tropin für kurze Zeit aufgehoben wird. Setzt man nämlich zur Blutkochsalzmischung, die das Froschherz durchströmt, so lange kleine Gaben von weinsaurem Kupferoxydnatron hinzu, bis die Herzthätigkeit kein Blut

mehr in den künstlichen Kreislauf fördert, keine Pulse mehr geschrieben werden und auch an dem Plethysmographen, in welchem das Herz arbeitet, nur mehr Ausschläge von wenigen Zehntel cm wahrgenommen werden, bis das Herz also fast völlig stillsteht, und lässt nun rasch Blutmischung mit einem Zusatz von 0,02 Tropin hindurchfliessen, so setzt das Herz nach wenigen Minuten mit neuen Pulsen ein, es wird wieder Blut in den künstlichen Kreislauf gefördert, Pulse geschrieben und sogar recht kräftige Systolen ausgeführt, bis das Herz durch die Muskelwirkung des Kupfers mechanisch unerregbar wird und endgiltig zum Stillstand kommt.

Versuch XII (Kupfer und Tropin am Williams'schen Apparate).

Zeit	Zahl der Pulse pro Min.	Pulsvolumen (plethysmographisch) in cm	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulshöhe in mm	Bemerkungen
5 h 30 m	38	2,6	12,5	4,0	
5 h 32 m	—	—	—	—	Weinsaures Kupferoxydnatron dem Innenblut zugesetzt (3 mg CuO).
5 h 35 m	26	2,7	9,5	4,0	
5 h 39 m	20	2,4	8,0	—	Peristaltik.
5 h 48 m	20	2,6	9,0	3,5	Wieder regelmässig.
5 h 50 m	—	—	—	—	Nochmals Kupferoxydnatron (3 mg CuO).
5 h 52 m	12	1,5	7,0	2,0	
5 h 53 m	—	0,5 – 0,6	5,0	0	
5 h 53 m	—	—	—	—	0,03 Tropin zur Innenflüssigkeit.
5 h 56 m	16	1,6—1,8	8,0	2,5	
6 h — m	15	1,8—2,0	8,0	2,0	
6 h 3 m	15	1,2	6,5	1,5	
6 h 5 m	—	0,3 – 0,4	5,0	1,0	
6 h 8 m	—	—	—	--	Stillstand complet. Herz mechanisch unerregbar.

Wir haben uns nun der Frage zuzuwenden, **auf welche Apparate im Herzen die erregende Wirkung des Tropins und der Tropeïne gerichtet ist**, ob auf nervöse Elemente oder auf den Herzmuskel selbst. Die Pharmakologie wird ja gewiss bis auf weiteres an der älteren Lehre von der motorischen Natur der intracardialen Ganglien festzuhalten haben, da bisher keine Möglichkeit angedeutet erscheint von dem Boden einer rein musculären Theorie der Herzbewegung aus die so ungemein complicirten Erscheinungen der Herzpharmakologie dem Verständniss näher zu bringen. Bei den Tropeïnen erscheint von vornherein die Beeinflussung nervöser Elemente wahrscheinlicher, da sich bei ihnen im Gegensatze, z. B. zu dem Physostigmin eine Wirkung auf den Skeletmuskel nicht nachweisen lässt. Auch das beschriebene Symptom der „Gruppenbildung“

der Pulse bei der Aufhebung des Muscarinstillstands scheint mehr für eine nervöse Wirkung zu sprechen. Weitere Anhaltspunkte dafür ergeben sich aber aus dem antagonistischen Verhalten der Substanzen gegenüber muskellähmenden und andererseits gegenüber unzweifelhaft ganglienlähmenden Giften. In der Beeinflussung dieser pathologischen Zustände am Herzen macht sich nämlich ein Unterschied geltend, durch welchen gestützt auf Harnack's Untersuchungen auf diesem Gebiete eine nähere Analyse möglich wird.

Das nach Injection eines muskellähmenden Giftes, z. B. einer neutralen Kupferlösung langsam und kraftlos schlagende Herz contrahirt sich nach einigen Centigrammen Tropin energischer. Demgemäss wird in dem angeführten Versuche am Williams'schen Apparate auch der Kupferstillstand des Herzens durch Tropin oder Tropeïne behoben. Bei herabgesetzter Erregbarkeit des Herzmuskels behalten also die Substanzen ihre charakteristische Eigenschaft die Systole zu verstärken bei. Anders aber, wenn die Erregbarkeit der motorischen Herzganglien durch das Gift herabgesetzt ist! Sind, wie bei Chloralhydrat, die Ganglien der erste Angriffspunkt des Giftes, so bleiben die Tropeïne ohne Wirkung auf Frequenz und Stärke des Herzschlags und es erfolgt Stillstand, obgleich der Ventrikel mechanisch noch sehr gut erregbar sein kann.

Versuch XIII (Chloralhydrat und Acetyltropin). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen	Bemerkungen
11 h 20 m	44	
11 h 22 m	0,08 Chloralhydrat subcutan.	
11 h 40 m	10	Systole kräftig; lange diastolische Pause.
11 h 45 m	8	Vorhöfe arbeiten kräftig, Ventrikel schlechter.
11 h 46 m	Subcutane Inj. von 0,01 Acetyltropin.	
11 h 50 m	6	
12 h — m	Diastolischer Stillstand des Herzens, obgleich der Ventrikel noch mechanisch reizbar.	

Wenn die Erregbarkeit der motorischen Herzganglien unter ein gewisses Niveau gesunken ist, so bleibt Tropin demnach ohne Wirkung, auch wenn die Erregbarkeit des Herzmuskels noch erhalten ist. Substanzen aber, welche einen Reiz auf den Herzmuskel ausüben, sind unter den gleichen Verhältnissen im Stande den diastolischen Stillstand mit Sicherheit aufzuheben, wie es Harnack und Witkowski[1]) für das Physostigmin dargethan haben. Es wird da-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V. S. 401.

durch wahrscheinlich, dass die erregende Wirkung der Tropeïne an denselben Apparaten angreift, welche durch Chloralhydrat gelähmt werden, an den motorischen Herzganglien.

Dafür sprechen ferner Versuche, die ich nach der von Harnack in seinen bekannten Physostigminversuchen zuerst angewandten Anordnung anstellte. Hat man nämlich den Muscarinstillstand durch Tropin oder Tropeïne aufgehoben, so kann man ihn durch Injection einer genügenden Gabe Chloralhydrat wieder eintreten sehen; der Herzmuskel bleibt dabei erregbar und Atropin ruft neuerdings Pulse hervor. Niemals aber konnte ich den Wiedereintritt des Muscarinstillstandes nach Injection muskellähmender Gifte, z. B. durch Kupfer beobachten; vielmehr werden hierdurch nur die Herzbewegungen kraftloser, bis endlich nach längerer Zeit Stillstand in Mittelstellung eintritt.

Versuch XIV (Muscarin-Tropin-Chloralhydrat). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen pro 1 Min.	Bemerkungen
4 h 16 m	42	
4 h 21 m	Stillstand nach 2 Tr. Muscarin complet.	
4 h 23 m	Subcutane Inj. von 0,02 Tropin sulfur.	
4 h 30 m	14	
4 h 45 m	24	
4 h 50 m	20	
4 h 55 m	24	
4 h 56 m	Subcutane Inj. von 0,1 Chloralhydrat.	
5 h 5 m	20	
5 h 10 m	16	Systole noch kräftig.
5 h 15 m	12	Vorhöfe stehen still.
5 h 25 m	8	Systole kraftlos.
5 h 30 m	4	
5 h 40 m	Völliger, diastolischer Stillstand $3^1/_2$ Min. lang.	Herz mechanisch erregbar.
5 h 41 m	2 Tropf. Atrop. 1 pro mille auf das Herz.	
5 h 43 m	30	Vorhöfe arbeiten mit.

Versuch XV (Muscarin-Tropin-Kupfer). Rana temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen.	Bemerkungen
10 h 17 m	44	
10 h 24 m	Fast völl. Stillstand nach 3 Tr. Muscarin.	

Zeit	Zahl der Herzcontractionen	Bemerkungen
10 h 27 m	Subcutane Inj. von 0,02 Tropin sulfur.	
10 h 30 m	10	
10 h 35 m	28	Nur Ventrikel; Vorhöfe sind noch in Ruhe.
10 h 40 m	26	Kräftige Ventrikelcontractionen; Vorhöfe still.
10 h 42 m	Subcutane Inj. von	5 mg CuO als weinsaures Kupferoxydnatron.
10 h 50 m	26	Vorhöfe arbeiten schwach mit.
10 h 55 m	26	Systole ist weit weniger energisch.
11 h 5 m	28	Kraftlose Contractionen.
11 h 20 m	32	Ebenso.
11 h 30 m	Subcutane Inj. von	8 mg CuO als weinsaures Kupferoxydnatron.
12 h — m	32	Lähmung des Herzens deutlich.
12 h 5 m	12	Ventrikelcontractionen bei gleichzeitig 32 Contractionen der Vorhöfe.
12 h 8 m	13 peristalt. Contractionen.	
12 h 9 m	2 Tr. Atropin 1 pro mille auf das Herz.	
12 h 12 m	16	Auch eine Ventrikelcontraction, 2 Vorhofscontractionen.

Die am Froschherzen beobachteten Wirkungen lassen sich demnach wie folgt zusammenfassen:

1. Tropin und eine Anzahl seiner Ester heben den Muscarinstillstand nur unvollständig auf.

2. Tropin und Tropeïne sind Reizmittel für das Herz. Sie steigern die Neigung des Ventrikels, in Systole zu verharren und regen das durch Kupfer gelähmte Herz zu energischeren Contractionen an. Eine nähere Analyse dieser Wirkung führt zu der Deutung, dass es sich um Steigerung der Erregbarkeit der motorischen Herzganglien handelt.

3. Die unvollständige Aufhebung des Muscarinstillstands durch Tropin und einzelne Tropeïne (Acetyltropin, Succinyltropin) kann durch die Reizwirkung auf das Herz erklärt werden; die Annahme einer atropinartigen Lähmung der Hemmungsapparate erscheint nicht nothwendig. Andere Tropeïne (Lactyltropin) stehen in der Mitte zwischen den erwähnten und dem Atropin, indem neben der gleichen Reizwirkung auf das Herz auch eine Lähmung der Hemmungsapparate nach grösseren Gaben nachweisbar wird. Nur diese letzteren besitzen auch mydriatische Wirkung.

Bekanntlich hat eine lebhafte Discussion darüber stattgefunden, ob dem Atropin erregende Wirkungen auf das Herz zukommen; jedenfalls treten dieselben aber erst nach ungemein viel höheren Gaben als jenen ein, die die Hemmungsapparate bereits völlig lähmen.[1])

1) Harnack und Hafemann, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVII.

Wirkung des Tropins und der Tropeïne auf den Kreislauf des Warmblüters.

Die Versuche über die Wirkung der Substanzen auf den Blutdruck und insbesondere über die Erregbarkeit des Vagus unter ihrem Einflusse wurden an Kaninchen und Katzen angestellt. Von den ersteren Versuchsthieren ist es bekannt, dass manche Individuen zu Versuchen über die Hemmungsapparate des Herzens wenig geeignet erscheinen, weil man öfters von vornherein beide Vagi nur schwach wirksam findet. Andrerseits kann wieder bei der Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen Atropin die Wirkung des Giftes auf die Hemmungsapparate sehr flüchtig sein und die Erregbarkeit des Vagus nach Injection von $^1/_2$—1 cg Atropin schon nach 10—20 Minuten wiederkehren, ja in einzelnen Fällen geht die Unzugänglichkeit der Hemmungsapparate dem Atropin gegenüber so weit, dass allmählich bis 2 cg Atropin sulf. in die Vene eingeführt werden müssen, bis die Reizbarkeit des Vagus erlischt. Es kann deshalb aus dem Wirksambleiben des Vagusreizes nach Einführung eines Giftes nicht ohne weiteres auf das Fehlen atropinartiger Eigenschaften geschlossen werden; vielmehr muss erst durch eine nachfolgende Atropininjection geprüft werden, wie leicht die Hemmungsapparate in dem betreffenden Versuche der lähmenden Wirkung zugänglich sind. Es wurden deshalb nur solche Versuche als negativ in Bezug auf eine lähmende Wirkung auf die Hemmungsapparate angesehen, in denen die Vagusreizung bei gleichem Rollenabstand wie vor Injection des Giftes auch 3—5 Minuten nach der Injection nach derselben die gleiche Pulsverlangsamung hervorrief, nach weiterer Einführung von $^1/_2$—1 cg Atropin aber sich völlig wirkungslos zeigte. Das grösste Interesse beanspruchte vor allem die Wirkung des Tropins selbst auf die Hemmungsapparate des Warmblüters.

Versuch XVI (Tropin sulfuric.). Kaninchen von 1850 g Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 10 m	118	39	
5 h 12 m	80	—	Rechter Vagus durchschnitten.
5 h 15 m	120	40	
5 h 18 m	48	15	Rechter Vagus 10 Secunden bei Rollenabstand 25 cm gereizt.
5 h 25 m	120	40	
5 h 25 m bis 5 h 32 m	—	—	Injection von 0,05 Tropin sulfuric. in 2,5 ccm in die Vena jugularis.
5 h 33 m	130	42	

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h 36 m	90	16	Rechter Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
5 h 40 m	130	36	
5 h 42 m	80	14	Rechter Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
5 h 45 m	132	38	
5 h 50 m	128	—	Injection von 0,005 Atropin sulfuric. in die Vena.
5 h 51 m	120	41	
5 h 54 m	122	40	Rechter Vagus 10 Secunden lang; derselbe Rollenabstand.
5 h 60 m	165	—	Tod durch Erstickung des Thieres; Blutdruck steigt bis 165.

Versuch XVII (Tropin). Kaninchen 1700 g. Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, ohne Narkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
11 h 50 m	108	46	
11 h 51 m	32	18	Linker Vagus durchschnitten und 10 Secunden gereizt; Rollenabstand 25 cm.
11 h 54 m	100	42	
11 h 54 m bis 11 h 58 m	—	—	Einführung von 0,03 Tropin sulfur in die Vena jugularis.
11 h 58 m	90	36	Dyspnoe.
11 h 59 m	50	18	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; derselbe Rollenabstand.
12 h 4 m	98	36	Stärkere Dyspnoe.
12 h 5 m	48	15	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; Rollenabstand der gleiche.
12 h 8 m bis 12 h 10 m	64	—	Abermals 0,03 Tropin in die Vena. Absinken des Druckes.
12 h 15 m	36	14	Linker Vagus 10 Secunden gereizt; Rollenabstand 20 cm.
12 h 19 m	32	15	Ebenso.
12 h 20 m	—	—	Während der Injection von Atropin sinkt der Druck zur Abscisse.

Tropin beeinflusste somit in diesen und anderen analogen Versuchen die Reizbarkeit der Vagusendigungen in Gaben bis 6 cg nicht nachweisbar. Auch dieses Resultat des Warmblüterversuches scheint für die den Froschherzversuchen gegebene Deutung zu sprechen, wenn auch bei dem enormen Unterschied in der Empfindlichkeit — $^1/_{400}$ mgr Atropin sind im Stande, den Muscarinstillstand des Froschherzens aufzuheben, während Vagusreizung beim Kaninchen erst nach intravenöser Injection von 5 mgr unwirksam wird — Schlüsse vom Warmblüterversuch auf das Froschherz immer unsicher bleiben.

Bei den untersuchten Tropeïnen ergaben die Blutdruckversuche, dass die Wirkung des Vagusreizes auf die Pulsfrequenz durch Acetyltropin und Succinyltropin nicht nachweisbar beeinflusst wird, während Hippuryltropin eine sehr geringe und rasch vorübergehende Herabsetzung der Vaguswirkung hervorruft. Lactyltropin wirkt wie am

Froschherzen in grossen Gaben atropinartig. Die Tropeïne stehen demnach in ihrer Wirksamkeit auf die Hemmungsapparate im Herzen in derselben Reihenfolge, in der sie sich nach der mydriatischen Wirkung ordnen, da auch an der Pupille Acetyl- und Succinyltropin unwirksam blieben und Lactyltropin deutliche Atropinwirkung zeigte.

Einige Versuchsbeispiele mögen genügen.

Versuch XVIII (Succinyltropin). Kaninchen 1650 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, ohne Narkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 21 m	104	39	
4 h 22 m	63	14	Rechter Vagus 10 Secund. lang gereizt; Rollenabstand 25 cm.
4 h 24 m bis 4 h 32 m	—	—	0,04 Succinyltropin hydrobromic. in die Vene eingeführt. Athmung hat ausgesetzt, künstl. Respiration eingeleitet.
4 h 41 m	90	36	
4 h 42 m	78	15	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; derselbe Rollenabstand.
4 h 44 m	94	36	Athmet wieder selbständig.
	84	15	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; der gleiche Rollenabstand.
4 h 47 m	90	39	
	70	15	Abermals rechter Vagus 10 Secunden gereizt.
4 h 50 m bis 4 h 52 m	—	—	0,06 Succinyltropin in die Jugularis injicirt.
4 h 53 m	85	42	Künstliche Respiration.
4 h 53 m	80	20	Reizung des rechten Vagus 10 Sec.; der gleiche Rollenabstand.
4 h 58 m	82	42	0,005 Atropin sulf. in die Vene.
5 h 2 m	80	42	Vagusreizung 10 Sec.; derselbe Rollenabstand.

Versuch XIX (Hippuryltropin). Kaninchen 1700 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen, Urethannarkose.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 45 m	114	45	
4 h 50 m	60	13	Linker Vagus durchschnitten und 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 25 Cm.
4 h 55 m bis 4 h 58 m	—	—	Injection von 0,05 Hippuryltropin hydrobromic. in die Jugularis.
5 h — m	104	39	
	100	27	Linker Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand der gleiche.
5 h 4 m	115	40	
	90	16	Linker Vagus in gleicher Weise gereizt.
5 h 8 m	—	—	Injection von abermals 0,02 Hippuryltropin.
5 h 13 m	120	36	
	96	18	Vagusreizung 10 Sec.; Rollenabstand 20 cm.
5 h 15 m	100	39	Injection von 0,006 Atropin sulf. in die Vene.
5 h 25 m	102	42	Vagusreizung 10 Sec.; derselbe Rollenabstand.

Versuch XX (Lactyltropin). Kaninchen 1800 g, Art. carotis mit dem Manometer verbunden, Vagi angeschlungen.

Zeit	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 37 m	110	48	
	30	10	Rechter Vagus durchschnitten und 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 15 cm.
4 h 40 m bis 4 h 46 m	—	—	Einführung von 0,1 Lactyltropin in die Vena jugularis.
4 h 48 m	110	40	
4 h 50 m	108	40	
	108	40	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 15 cm.
4 h 55 m	110	40	Rechter Vagus 10 Sec. gereizt; Rollenabstand 12,5 cm.
5 h — m	—	—	Injection von Muscarin in die Vena jugularis setzt den Blutdruck herab bis
	40	15	derselbe hebt sich aber bald wieder auf.
5 h 6 m	80	32	Versuch abgebrochen.

In den angeführten Versuchen ist erwähnenswerth, dass auch bei jenen Tropeïnen, nach denen die Wirksamkeit des Vagus auf die Pulsfrequenz vollständig erhalten bleibt, der Blutdruck durch die Vagusreizung nicht mehr in demselben Maasse absinkt, als vor Einführung des Giftes; bei der gleichen Pulsverlangsamung durch den Vagusreiz sinkt der Blutdruck während derselben kaum mehr ab oder wenigstens weit weniger tief, als vor der Application des Giftes. Es liegt nahe, diese Erscheinung mit der in den Froschversuchen beobachteten Herzwirkung der Substanzen in Beziehung zu bringen; denn es wäre denkbar, dass die Reizwirkung der Tropeïne jener Abschwächung der Contractionen durch den Vagusreiz entgegenwirkte, die Ludwig und Coats[1]) zuerst am Froschherzen nachwiesen und die erst vor Kurzem Cushny[2]) auch in dem mit der Vagusreizung identischem Bilde der Muscarinvergiftung hervorgehoben hat. Es wurde dann bei gleicher Verlangsamung der Pulse die Contractionsenergie des einzelnen Herzschlags eine grössere sein, als vor der Einführung des Giftes, und sich dadurch auch das geringere Absinken des Blutdrucks erklären.

Acetyltropin und Lactyltropin bewirken ferner auch am Säugethiere eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz; bei den Froschherzversuchen wurde schon auf dasselbe Symptom hingewiesen. Die Abnahme der Pulsfrequenz tritt an Kaninchen und Katzen schon nach kleinen Gaben auf und ist von einer Vergrösserung der Pulselevation begleitet. Da erst nach sehr grossen Gaben dieser Tropeïne Symptome beginnender Herzlähmung eintreten, so kann die Pulsverlang-

1) Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig 1869.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 432.

samung keinesfalls auf eine Herabsetzung der Herzthätigkeit bezogen werden. Sie tritt auch an atropinisirten Thieren ein. Ueber ihre Ursache lässt sich Näheres nicht aussagen, doch darf darauf hingewiesen werden, dass die Tropeïne dieses Symptom der Pulsverlangsamung mit einer Reihe anderer Reizmittel für das Herz gemeinsam haben, insbesondere mit Physostigmin und Campher. Vielleicht hängt die Abnahme der Pulsfrequenz und die Erhöhung der einzelnen Pulserhebungen mit einer der Wirkung am Froschherzen entsprechenden Veränderung der Herzcontraction zusammen. Eine Blutdrucksteigerung durch Beeinflussung der Herzthätigkeit lässt sich bei den Tropeïnen nicht nachweisen. Nimmt man aber eine erhöhte Erregbarkeit motorischer Herzganglien als Ursache der beobachteten Erscheinungen an, so fehlt es an Analogien für die Beurtheilung, ob eine solche Veränderung überhaupt zu erwarten wäre.

Durch grössere Gaben Acetyltropin, das wie Eingangs erwähnt central erregend wirkt, tritt allerdings erhebliche Blutdrucksteigerung ein. Dieselbe dürfte aber auf Reizung vasomotorischer Centren und nicht auf die Herzwirkung der Substanz zu beziehen sein, da sie am chloralisirten Thiere nicht zu beobachten war. An einer curarisirten und künstlich respirirten Katze trat so eine Anfangs anfallsweise Erhöhung des Blutdrucks bis 230 mm Hg auf und hielt sich dann stundenlang auf dieser Höhe. Auch eine erregende Wirkung auf das Respirationscentrum kommt dem Acetyltropin zu und es könnte daran gedacht werden, das Atropin in seiner Anwendung als Erregungsmittel durch Acetyltropin zu ersetzen, dem die störenden Nebenwirkungen auf Pupille und Secretionen fehlen.

Die Abnahme der Pulsfrequenz bei gleichzeitiger Zunahme der Pulshöhe nach Substanzen, die wenigstens am Froschherzen als Erregungsmittel für das Herz angesprochen werden müssen, legten den Gedanken an therapeutische Versuche am Menschen nahe. Herr Prof. Vierordt hatte die Freundlichkeit, dieselben mit dem ungiftigsten der Tropeïne, mit Lactyltropin ausführen zu lassen. Es ergab sich dabei, dass Gaben von etwa 0,01 Lactyltropin auch am Menschen deutliche Verlangsamung und Verstärkung des Pulses hervorriefen; da aber an Herzkranken öfters auch Arrhythmie des Pulses eintrat, so musste von weiteren Versuchen Abstand genommen werden.

Es wurden weiter auch einige Versuche über den Einfluss der untersuchten Substanzen auf die Secretionen angestellt. Um mich hierüber in einfacher Weise zu orientiren, rief ich an Kaninchen, die in geeigneter Weise in Seitenlage gefesselt waren, so dass der secernirte Speichel ohne Verlust abfliessen musste, durch Pilocarpin Speichel-

fluss hervor und suchte den Ablauf der durch Pilocarpin hervorgerufenen Hypersecretion durch intravenöse Injection der Tropeïne zu beeinflussen. Es zeigte sich, dass von den untersuchten Substanzen höchstens das Lactyltropin in grösseren Gaben im Stande war den durch Pilocarpin erzeugten Speichelfluss zu hemmen, während kleine Atropingaben denselben stets aufheben. Das Lactyltropin schliesst sich demnach auch in seiner Wirkung auf die Secretionen dem Atropin an, während sich eine solche Wirkung bei den übrigen untersuchten Substanzen nicht nachweisen lässt.

Bei einem Vergleiche der peripheren Wirkungen der untersuchten Tropeïne fällt der Parallelismus dieser Symptome insbesondere in der Beeinflussung der Pupille und der Vagusendigungen im Herzen auf. Acetyltropin und Succinyltropin sind wie auch das Tropin selbst ohne Wirkung auf die Pupillenweite; sie lassen auch die Hemmungsapparate im Herzen unbeeinflusst. Lactyltropin dagegen, bei dem sich nach grösseren Gaben eine Lähmung der Vagusendigungen nachweisen lässt, ruft in concentrirterer Lösung auch am Auge Mydriasis hervor und bei dem gleichfalls schwach mydriatischen Hippuryltropin ist die Wirkung auf die Vagusendigungen beim Säugethier mindestens angedeutet. Auch dem Homatropin muss nach den Untersuchungen von Bertheau[1]) vaguslähmende Wirkung zugeschrieben werden. Wir sehen somit diese peripheren Atropinwirkungen gemeinsam auftreten oder gleichzeitig fehlen. Ebenso scheinen sich nach Versuchen von cand. med. Schiller im hiesigen Institute in dieser Beziehung die Scopoleïne zu verhalten.

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Einzelne Tropeïne wirken nicht blos quantitativ verschieden von Atropin, sondern lassen dessen periphere Wirkungen gänzlich vermissen (Acetyltropin, Succinyltropin).

2. So weit die bisherigen Untersuchungen reichen, scheint in der Reihe des Tropins und der Tropeïne ein Parallelismus in der Beeinflussung der Vagusendigungen im Herzen und der Pupille zu bestehen. Diese Wirkungen können sowohl bei einzelnen Fettsäure-Estern auftreten (Lactyltropin), als auch bei aromatischen Tropeïnen fehlen.

3. Das Tropin selbst und die untersuchten, wenig giftigen Tropeïne sind Reizmittel für das Herz, während sich eine solche Wirkung bekanntlich beim Atropin nicht nachweisen lässt.

4. Diese Wirkung auf das Herz beruht wahrscheinlich auf einer Steigerung der Erregbarkeit motorischer Herzganglien und erklärt die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Tropin und jene Tropeïne, die nicht atropinartig wirken.

1) Berliner klinische Wochenschr. 1880. Nr. 41.

XIV.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Ueber die Beziehungen der Eiweiss- und Paranucleinsubstanzen der Nahrung zur Alloxurkörperausscheidung im Harn.

Von

N. Hess und E. Schmoll.

Während früher die Harnsäure als ein unvollständig oxydirtes Product des Eiweisszerfalls angesehen wurde, hat sich in den letzten Jahren die Anschauung verbreitet, dass sie neben den Alloxurbasen ihre Entstehung dem Nucleinzerfall verdankt, ohne dass bisher zwingende Gründe für die alleinige Richtigkeit dieser Ansicht beigebracht worden sind.

Zum ersten Male betonte Minkowski[1]) den Zusammenhang der Nucleine mit den jetzt als Alloxurkörper bezeichneten Substanzen durch den Hinweis, dass im Vogelorganismus die Harnsäureproduction auf 2 Wegen stattfindet. Der weitaus grösste Theil entsteht durch Synthese, und es tritt an seiner Stelle nach Leberexstirpation NH_3 und Milchsäure auf; der andere, etwa 3—4 Proc. der Gesammtharnsäure, jedoch durch Oxydation aus den Xanthinkörpern, deren Zusammenhang mit den Nucleinen schon vorher durch Kossel festgestellt war.

Die Gültigkeit des zweiten Entstehungsmodus fand ihre Bestätigung durch die ebenfalls aus der Naunyn'schen Klinik stammenden Versuche v. Mach's[2]), der nicht nur bei normalen, sondern auch bei entleberten Gänsen mit aufgehobener Harnsäuresynthese durch Subcutaneinspritzung von Hypoxanthin eine beträchtliche Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure fand. Etwa 60 Proc. des Hypoxanthins kamen als Harnsäure zum Vorschein.

Gestützt auf diese seine Versuche und die erwähnte Thatsache, dass Xanthinkörper aus den Nucleinen leicht entstehen, sprach er[3])

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXI. S. 46.

2) Ebenda. Bd. XXIV. S. 389.

3) l. c. S. 399.

die Ansicht aus, dass die Bildung der vom Säugethier ausgeschiedenen Harnsäure von der Leber unabhängig ist und durch einfache Oxydation des Hypoxanthin, welches seinerseits von den Nucleinen herstammt, erfolgt.

Stadthagen[1]) dagegen gelang es nicht, durch Zuführen von Nuclein in der Nahrung eine vermehrte Harnsäureausscheidung zu erzielen, weshalb er die Harnsäure unter Ableugnung einer besonderen Beziehung zu den Nucleinen aus den eiweissartigen Substanzen der Nahrung hervorgehen lässt.

Dem gegenüber stehen die Versuchsergebnisse Horbaczewski's[2]) dem es auf der einen Seite möglich war, künstlich Harnsäure und Alloxurbasen aus Nucleinen darzustellen und ferner beim Menschen durch Darreichung von Nuclein eine Steigerung der Harnsäureausscheidung hervorzurufen. Da nun die mit der Nahrung eingeführten Nucleine nicht genügen, um die normale Harnsäureausscheidung beim Menschen zu erklären, suchte Horbaczewski die Quelle derselben in den Nucleinen des Organismus und glaubte auf Grund zahlreicher Beobachtungen aus dem Zerfall der Leukocyten im Blute, deren Zahl er regelmässig parallel der Grösse der Harnsäureausscheidung zu- und abnehmen sah, die ausgeschiedene Harnsäure herleiten zu müssen, und räumt somit der Nahrung nur eine indirecte Wirkung durch Beeinflussung der Leukocytose ein. Nur bei pathologischen Verhältnissen, so dem Zerfall zellreicher Exsudate, lässt er noch einen anderweitigen Ursprung zu.

Bei Nachprüfung der Horbaczewski'schen Versuchsergebnisse kam Richter[3]) zu wesentlich abweichenden, Kühnau[4]) dagegen zu bestätigenden Resultaten in der Leukocytosefrage.

Definitiv wies Weintraud[5]) den Einfluss der Nahrungsnucleine auf die Harnsäureausscheidung nach, dadurch, dass er letztere mit Thymusdarreichung auf das 2—3fache des normalen steigerte. Er vermochte nicht hinsichtlich der Leukocytose ein anderes Verhalten als bei anderer Nahrung nachzuweisen und glaubt daher im Nuclein der Thymus die Muttersubstanz der mehrausgeschiedenen Harnsäure sehen zu müssen. Die Nachprüfungen dieser Untersuchungen fielen stets in gleichem Sinne aus; dass Umber[6]) nach Darreichung von

1) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 390.

2) Wiener Sitzungsberichte. Bd. C.

3) Ueber Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XXVII.

4) Ebenda. Bd. XXVIII.

5) Berliner klin. Wochenschrift. 1895. Nr. 19.

6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 174.

300 g Thymus keine Steigerung sah, erklärt sich leicht, denn es hatte, wie aus den P_2O_5-Zahlen hervorgeht, offenbar gar keine Resorption von Thymus stattgefunden.

Erwähnt sei schliesslich noch, dass eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure nach Umber's Untersuchungen durch Genuss von Leber, eine Verminderung durch Milchdarreichung, keine Beeinflussung durch Fütterung mit Hirn und Nieren statthaben soll, dass ferner nach Rosenfeld und Orgler[1]) eine Steigerung der Harnsäureausscheidung durch Erhöhung des Eiweissumsatzes und bei gleichbleibendem Eiweissumsatz auch durch Zulage von Fett and Kohlehydraten bedingt sein soll.

Beweisend für den Ursprung der Harnsäure und Alloxurkörper aus den Nucleinen sind nur die Fütterungsversuche mit Nuclein[2]) und Thymus. Die Frage nach der Rolle der Leukocytose hierbei ist endgültig noch nicht entschieden; indess darf, je mehr sich die Beobachtungen sammeln, mit um so grösserer Bestimmtheit behauptet werden, dass sie höchstens eine sehr untergeordnete ist.

Ob die Alloxurkörper des Harns und in specie die Harnsäure ausschliesslich den Nucleinen entstammen oder ob sie als Endproduct des gewöhnlichen Eiweissstoffwechsels entstehen können, dies zu entscheiden unternahmen wir unsere Versuche, die sich nicht nur auf das Eiweiss, sondern auch auf die den echten Nucleinen durch ihre chemische Zusammensetzung weit näher verwandten Paranucleine erstrecken.

Gerade durch diese Verwandtschaft konnten a priori Beziehungen zur Harnsäureausscheidung, die von denen der Eiweisskörper abweichen, als möglich angenommen werden.

Um den Einfluss des Eiweisses, bezw. Paranucleins der Nahrung auf die Alloxurkörperausscheidung im Urin darzuthun, schienen uns die Ergebnisse des Selbstversuches am geeignetsten, der, um Zufälligkeiten möglichst auszuschalten, immer an uns beiden vorgenommen wurde. Wir setzten uns zunächst mit einer gewissen Menge von Fleisch und Eiern auf eine Nahrung von gleichmässigem Stickstoffgehalt, die so lange eingenommen wurde, bis auch im Urin eine möglichst constante Ausscheidung von Gesammtstickstoff, Phosphorsäure, Gesammtalloxurkörpern und Harnsäure stattfand. Es zeigte sich, dass schon am zweiten Ernährungstag die Ausscheidungsverhältnisse so gleichmässig wurden, dass bereits am dritten Tag mit der Einnahme von Eiweiss, bezw. Paranuclein begonnen werden konnte.

1) Centralbl. f. innere Med. 1896. S. 42.

2) Horbaczewski, l. c.

Die Wirkung dieser Substanzen auf die Alloxurkörper- und Harnsäureausscheidung wäre nun zweifellos an markantesten hervorgetreten, wenn der gesammte Nahrungs-N in Form von Eiweiss (bezw. Paranuclein) eingenommen worden wäre, da man ja dann in der Alloxurkörper-(Harnsäure-)ausscheidung gegenüber den Normaltagen entsprechenden Falles die grössten Differenzen hätten erwarten dürfen. Eine solche Versuchsanordnung hätte indessen Schwierigkeiten wegen der Herstellung einer geeigneten Darreichungsform der Versuchskörper verursacht und, wenn sich diese auch hätten finden lassen, an die Toleranz des Intestinaltractus entschieden bedenkliche Anforderungen gestellt.

Dann hätte man versuchen können, anstatt des gesammten Fleisches der Nahrung einen Theil desselben durch Eiweiss, bezw. Paranuclein zu ersetzen; indess musste dann mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass in der Alloxurkörperausscheidung im Urin nur geringe Schwankungen aufgetreten wären, die sich nicht sicher in einem bestimmten Sinne hätten deuten lassen.

Um auch dem aus dem Wege zu gehen, wählten wir ein Vorgehen, das in ganz unzweideutiger Weise die Lösung der Frage finden liess: wir legten zu der an den ersten Normaltagen genommenen Nahrung die Versuchskörper zu und liessen, sofern sich keine Möglichkeit ergab das ganze zu verzehren, N-arme oder -freie Theile der Normalnahrung (Brod, Kartoffeln u. s. w.) nach Belieben fort.

Den eigentlichen Versuchstagen, deren immer zwei hintereinander folgten, liessen wir in der Mehrzahl der Versuche noch einige Normaltage folgen, ausgehend von der Ansicht, dass die den Zulagen entsprechende N-, bezw. P_2O_5-Mehrausscheidung die Versuchstage überdauern könnte. In einzelnen Fällen erwies sich diese Voraussetzung als zutreffend (Tab. IV).

Unter den eiweisshaltigen, dabei nuclein- und paranucleinfreien Körpern erschien zum Versuch am meisten geeignet das Eiereiweiss, das leicht in etwas grösserer Menge (24 Stück pro die) genossen und resorbirt werden kann. Bei der Wahl der Paranucleine mussten wir von der Milch absehen, die ebensowenig wie ihre Präparate das Caseïn in geeigneter, compendiöser Form enthält, um es in genügender Menge dem Organismus zuführen zu können, und uns vielmehr an den Eidotter halten, der das Vitellin zu etwa 16 Proc. enthält und nach Kossel's Ermittelungen unbebrütet frei oder so gut wie frei von Nuclein ist.

Von der Untersuchung der Fäces auf Harnsäure und Gesammt-

alloxurkörper nahmen wir Abstand, nachdem einmal während einer Normalperiode vergebens der Versuch gemacht worden war bestimmbare Harnsäuremengen daraus zu erhalten. Das Verfahren bestand in Trocknen, Pulverisiren, 4—5fachem Auskochen mit Wasser, Einengen der Auszüge, Enteiweissen durch Essigsäure und weiterer Behandlung nach Ludwig-Salkowski. Einen weiteren Werth hätte die Untersuchung der Fäces, selbst wenn wägbare Harnsäuremengen gefunden worden wären, mangels einer Methode dieselbe quantitativ zu gewinnen, nicht gehabt.

Im Urin erfolgt die Bestimmung des Gesammtstickstoffes nach Kjeldahl, der Phosphorsäure durch Titriren mit Normaluranlösung, der Alloxurkörper nach Krüger-Wulff, der Harnsäure nach Ludwig-Salkowski: die doppelt vorgenommenen Alloxurkörperbestimmungen ergaben meist sehr genau mit einander übereinstimmende Werthe. Eine Ueberschreitung des Alloxurkörperstickstoffes durch den der bestimmten Harnsäuremenge entsprechenden N-Werth, wie Zülzer[1]) sie öfters fand, fand nicht statt, vielmehr ergab die Bestimmung für letztere stets Mengen, die sich in zwar wechselndem, aber stets genügendem Abstand unter ersteren hielten.

Das Körpergewicht unterlag während der Versuchsperiode nur geringen Schwankungen.

Den Einfluss von Eiweisszulagen auf die Zusammensetzung des Harns illustriren folgende beiden Tabellen.

I. Versuch. E. S.

	Menge und spec. Gew.		Ges.-N	P_2O_5	Allox.-N	Harns.-N	= g
29./30. Januar	1500	1028	24,00	4,39	0,40	0,36	1,06
*) 30./31. „	1660	1029	32,28	4,33	0,44	0,39	1,18
*) 31./1. Februar	1710	1030	32,05	3,55	0,45	0,39	1,18
1./2. „	1800	1029	37,16	4,10	0,45	0,36	1,09
II. Versuch. N. H.							
3./4. März	1090	1032,5	19,19	3,60	0,47	0,41	1,22
4./5. „	1070	1033,5	19,78	3,34	0,64	0,39	1,16
*) 5./6. „	1480	1034	25,15	3,77	0,57	0,40	1,21
*) 6./7. „	1375	1032,5	24,67	3,61	0,57	0,37	1,10
7./8. „	1230	1033	18,01	3,66	0,55	0,40	1,21
8./9. „	1250	1031,5	18,69	3,31	0,58	0,38	1,14
6./10. „	1830	1023,5	20,81	3,57	0,59	0,40	1,19

Nahrung bei Versuch I.

300 g Fleisch, 75 g Schinken, 2 Eier, 500 g Milch, Brod, Gemüse. Kartoffeln.

Nahrung bei Versuch II.

200 g Fleisch, 50 g Schinken, 2 Eier, Thee, Brod, Butter, Gemüse, Kartoffeln, Salat.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 2.

Der Durchschnittswerth des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes und der Phosphorsäure ist bei I entsprechend der grösseren Fleischmenge höher als bei II, dagegen bemerken wir bei II einen höheren Alloxurkörperwerth, der durch den Genuss von Thee bedingt wurde, währen bei I Morgens Milch genommen wurde. Auch der Harnsäurewerth ist durch den Theegenuss im Sinne einer Steigerung beeinflusst worden, wie ein Vergleich mit Tabelle IV lehrt, wo bei derselben Versuchsperson und bei gleicher Erwährungsweise, nur Milch statt Thee, etwa 3/4 der Harnsäure ausgeschieden wurde.

Die Resorption des zugelegten Eiweisses an den mit *) bezeichneten Versuchstagen (jedesmal 24 Eiereiweisse) findet ihren Ausdruck in einer Steigerung des 24stündigen, durchschnittlichen N-Werthes bei I von 24,0 auf 32,16 und bei II von 19,29 auf 24,91, während die Phosphorsäureausscheidung, wie zu erwarten, constant blieb.

Das Verhältniss des an den Normaltagen ausgeschiedenen Alloxurstickstoffes zu dem der Eiweisstage ist bei I 0,40 : 0,45, das entsprechende des Harnsäure-N 0,36 : 0,39; bei II sehen wir 0,57 : 0,57 und 0,40 : 0,39. Von einer irgendwie erwähnenswerthen Steigerung während der Eiweisstage ist nichts wahrzunehmen, und es bilden somit diese Versuche einen strikten Beweis für das vollkommene Fehlen eines Zusammenhanges zwischen Eiweissnahrung und Harnsäure, bezw. Alloxurkörperausscheidung.

Die folgenden beiden Versuche sollen Aufschluss geben über die Einwirkung von Zulagen an Paranucleinen auf die Zusammensetzung des Harns:

III. Versuch. E. S.

	Menge und spec. Gew.		Ges.-N	P_2O_5	Allox.-N	Harns.-N	= g
20./21. Februar	1240	1031	20,82	3,16	0,42	0,30	0,91
21./22. "	1435	1026	19,89	3,34	0,41	0,31	0,92
*) 22./23. "	1345	1029,5	22,52	4,41	9,41	0,32	0,95
*) 23./24. "	1590	1028	24,34	4,93	0,39	0,33	1,00
IV. Versuch. N. H.							
8./9. "	1770	1024	20,57	3,89	—	0,33	0,98
9./10. "	1435	1028	20,46	3,98	0,38	0,34	1,02
10./11. "	1445	1028,5	21,32	3,97	0,34	0,32	0,96
*) 11./12. "	1565	1028,5	25,28	5,59	0,43	0,29	0,87
*) 12./13. "	1620	1030	26,45	6,34	0,39	0,25	0,74
13./14. "	1445	1030	20,81	4,91	0,45	0,33	0,99
14./15. "	1340	1029,5	22,25	4,02	0,43	0,35	1,05

Nahrung bei Versuch III.	Nahrung bei Versuch IV.
200 g Fleisch, 50 g Schinken, 2 Eier, 500 g Milch, Brod, Kartoffeln, Gemüse.	200 g Fleisch, 50 g Schinken, 2 Eier, 500 g Milch, Brod, Kartoffeln, Gemüse, Salat, Butter.

An den mit *) bezeichneten Tagen wurden ausser der Normalnahrung je 24 Eigelb genossen, deren Resorption bei III eine Steigerung der 24 stündigen Gesammtstickstoffausscheidung von 20,32 auf 23,43, der P_2O_5 von 3,25 auf 4,67 und bei IV entsprechende Steigerungen von 21,80 : 25,86 und von 3,96 auf 5,58 bedingt.

Leider musste der Versuch III aus äusseren Gründen unterbrochen werden, möglicherweise überdauerte hier die N- und P_2O_5-Mehrausscheidung die Versuchstage ebenso wie bei IV.

Das Verhältniss des 24 stündigen Harnsäure-N an den Normaltagen zu dem der Versuchstage ist bei III 0,31 : 0,33, das des Alloxurkörper-N 0,42 : 0,40. Bei VI sind die entsprechenden Verhältnisse 0,33 : 0,27 und 0,40 : 0,41. Also auch in diesen Versuchen sehen wir weder eine Vermehrung der gesammten Alloxurkörper noch der Harnsäure, woraus wohl mit Sicherheit auf das vollkommene Fehlen einer Beziehung dieser Körper zu den Paranucleinen im menschlichen Organismus geschlossen werden darf. Die Harnsäureverminderung in Versuch IV während der Versuchstage bei constant bleibender Gesammtalloxurkörperausscheidung, also bei gleichzeitiger Steigerung der Basen, hat in Versuch III kein Analogon und dürfte vielleicht als eine individuelle Eigenthümlichkeit aufzufassen sein. Während bei der sonst so auffallenden Constanz in der Grösse der Harnsäurewerthe diese Schwankung als etwas Zufälliges jedenfalls nicht betrachtet werden darf, zeigt sie auf der anderen Seite, dass die Harnsäureausscheidung allein nicht immer als Maass der Gesammtalloxurkörperausscheidung angesehen werden darf und ohne Berücksichtigung der letzteren leicht falsche Schlüsse bezüglich der Menge der Alloxurkörper gezogen werden können.

Es entsteht nun die Frage: Ist überhaupt in obigen Versuchen genug Eiweiss, bezw. Paranuclein zersetzt worden, damit sicher jeglicher Einfluss dieser Körper auf die uns interessirenden Ausscheidungsproducte im Harn geleugnet werden kann? Oder ist es denkbar, dass eine gewisse Harnsäuremenge synthetisch gebildet worden ist, die im Organismus weiter oxydirt wurde, während sie erst bei noch stärkerem Zerfall der fraglichen Substanzen reichlich genug entstanden wäre, um dann theilweise im Harn zu erscheinen, sei es wegen ungenügender Oxydationskraft des Organismus oder aus irgend einem anderen Grund?

Diese Möglichkeit wird am besten widerlegt durch Controlversuche mit Einnahme von Kalbsthymus, das wir der Normalnahrung in verschiedenen Quantitäten zulegten, um dadurch zu entscheiden, ob die nun mehrfach erwiesene Einwirkung der Nucleine der Nahrung

auf die Alloxurkörperausscheidung von der Wirkung der Eiweiss- und Paranucleinkörper nur qualitativ verschieden, d. h. unter allen Umständen nachweisbar sei.

V. Versuch. E. S.

	Menge und spec. Gew.		Ges.-N	P_2O_5	Allox.-N	Harns.-N.	= g
16./17. März	1115	1031	18,89	2,84	0,35	0,28	0,83
17./18. "	1295	1027,5	23,68	3,37	0,48	0,33	0,98
*) 18./19. "	1440	1029	23,92	4,50	0,69	0,49	1,48
**) 19./20. "	1510	1029	25,58	4,72	0,74	0,56	1,68
20./21. "	1295	1031	21,54	4,18	0,60	0,39	1,17
VI. Versuch N. H.							
23./24. "	1290	1031	20,60	3,51	0,50	0,35	1,06
24./25. "	1170	1033	18,28	3,39	0,44	0,36	1,07
***) 25./26. "	1180	1032	18,61	3,39	0,54	0,38	1,14
****) 26./27. "	1630	1025	23,00	4,81	0,72	0,51	1,52
27./28. "	1100	1028	19,48	3,36	0,58	0,39	1,18

Nahrung bei Versuch V.
200 g Fleisch, 75 g Schinken, 2 Eier, Cacao, Brod, Kartoffeln, Gemüse,
*) 300 g Thymus
**) 600 g " "

Nahrung bei Versuch VI.
150 g Fleisch, 75 g Schinken, 2 Eier Thee, Brod, Butter, Kartoffeln, Gemüse, Salat, ***) 250 g Thymus,
****) 150 g "

An einem Tage (VI 25./26) fand bei gleichzeitig bestehendem Durchfall keine Resorption von Thymus statt, an den 3 übrigen Versuchstagen war sie mangelhaft und bewirkte bei V einen Anstieg des Harn-N von durchschnittlich 21,37 g auf 24,75 g (entsprechend etwa 100 g Thymus), der P_2O_5 von 3,46 auf 4,61; bei VI des N von 19,24 auf 23,0 (ebenfalls entsprechend 100 g resorbirter Thymus) und der P_2O_5 von 3,41 auf 4,82.

Demgegenüber steht bei V ein Ansteigen des Alloxur-N von 0,48 auf 0,72 und des Harnsäure-N von 0,33 auf 0,52; bei VI des Alloxur-N von 0,51 auf 0,72 und des Harnsäure-N von 0,37 auf 0,51.

In einem Thymusversuch entspricht somit der Resorption von beiläufig 3,5 N aus Thymus eine Mehrausscheidung von 0,24 Gesammtalloxurkörper- und 0,19 Harnsäure-N, im anderen eine Mehrausscheidung von 0,21 Gesammtalloxurkörper- und 0,14 Harnsäure-N, dagegen in den anderen Versuchen der Resorption der gleichen Menge N aus Eiweiss und Paranuclein keine Zunahme dieser Körper. Es darf dieses Versuchsergebniss mit Sicherheit im Sinne der ganz besonderen Beziehung der Nucleine zu den Alloxurkörpern, und zwar beim Menschen einschliesslich der Harnsäure gedeutet werden.

Ausser dieser bemerkenswerthen Uebereinstimmung im Verhalten beider Versuchspersonen verdient noch ein anderes hervorgehoben zu werden, das — der Nachprüfung in weiteren Fällen allerdings noch

bedürftig — geeignet sein dürfte, manche der geläufigen Anschauungen über das Verhalten der Harnsäureausscheidung zu berichtigen: das ist 1. die Gleichmässigkeit in der Ausscheidungsgrösse der Alloxurkörper im ganzen und speciell der Harnsäure innerhalb der einzelnen Versuche und 2. ihre exquisite Abhängigkeit von der Zufuhr nuclein- und alloxurkörperhaltiger Nahrung.

Die Ausscheidungsverhältnisse sind auf folgender Tabelle wiedergegeben, in der die Versuchsreihen nach der Grösse der Alloxur-N-Mittelwerthe aus den Normaltagen der einzelnen Versuchsreihen geordnet sind.

Versuchsreihe	Durchschnittliche Alloxur-N-Werthe und grösste Schwankung		Durchschnittl. Harns.-N-Werthe u. gr. Schwankung		Nahrung 2 Eier = 100 Flaschen
II. (H)	566 mg	— 17 Proc.	396 mg	— 4 Proc.	350 g Fleisch, Thee.
VI. (H)	515 „	— 14,5 „	370 „	± 5,5 „	325 g Fleisch, Thee.
I. (S)	425 „	± 6 „	360 „	0 „	475 g Fleisch, Milch.
V. (S)	415 „	— 16 „	305 „	± 8 „	375 g Fleisch, Cacao.
III. (S)	415 „	± 1 „	305 „	± 1,5 „	350 g Fleisch, Milch.
IV. (H)	400 „	— 15 „	334 „	± 5 „	350 g Fleisch, Milch.

Es ergiebt sich aus denselben zunächst, dass im Grossen und Ganzen einer Mehrausscheidung von Gesammtalloxurkörpern eine Mehrausscheidung von Harnsäure entspricht und umgekehrt, gleichviel ob die Alloxurkörper aus Nucleinen oder aus Alloxurkörpern der Nahrung (Coffein, Theobromin) hervorgehen. Wir sind mithin berechtigt, auch in letzteren eine directe Quelle der Harnsäure im Organismus zu sehen, was mit Rücksicht auf die von Gottlieb und Bodcynski[1]) gefundene Thatsache des Abbaus dieser Verbindungen durch Entmethylirung von besonderem Interesse erscheint.

Eine Ausnahme von dem betonten Parallelismus der Gesammtalloxurkörper- und Harnsäureausscheidung macht nur der Versuch IV, in dem 400 mg Alloxur-N 334 Harnsäure-N entsprechen, während z. B. in V und III 450 mg Alloxur-N 305 mg Harnsäure-N gegenüberstehen. Möglicherweise haben wir es, da die Versuche an verschiedenen Personen angestellt sind, mit individuellen Eigenthümlichkeiten in den Ausscheidungsgrössen der Harnsäure zu thun, können denselben jedoch mit Rücksicht auf die übrigen Versuchsergebnisse eine viel geringere Bedeutung zumessen, als man dies vordem zu thun geneigt war.

Auf Grund der Ergebnisse der modernen Forschung, nach denen die Harnsäure beim Menschen nur aus Alloxurkörpern oder dem alloxurkörperhaltigen Molecül und nicht durch Synthese entsteht, können

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV.

Schwankungen in der Grösse der Harnsäureausscheidung, sofern nicht eine Retention im Organismus in Frage kommt, nur als Ausdruck einer vermehrten oder verminderten Oxydation innerhalb der Alloxurkörper — aus zur Zeit allerdings noch unbekannten Ursachen — betrachtet werden. Und zwar kommt, abgesehen von dem zu Harnstoff oxydirten Theil der Alloxurkörper, ceteris paribus bei gesteigerter Oxydation mehr Harnsäure, kommen bei herabgesetzter mehr Basen zum Vorschein, während man früher im Gegentheil eine Harnsäurevermehrung als Zeichen verminderter Oxydationskraft des Organismus betrachtete.[1])

Es sind somit für die persönliche, individuelle Ausscheidungsgrösse der Harnsäure einige maassgebende Faktoren aufgefunden, unter denen die Art der Nahrung an erster Stelle steht. Dafür spricht nun nicht nur die Abhängigkeit der Harnsäurezahlen in den verschiedenen Versuchsreihen von der Menge der Nahrungsalloxurkörper, sondern auch die Constanz der Harnsäureausscheidung innerhalb der einzelnen Versuchsreihen, in denen sie sich niemals mehr als 8 Proc. vom Durchschnittswerth der Normaltage entfernt. Weit grösser — und man sollte auf Grundlage der heutigen Anschauungen eher das Gegentheil erwarten — sind die Schwankungen in der Ausscheidungsgrösse der Gesammtalloxurkörper, die bis zu 17 Proc. betragen, bemerkenswerther Weise jedoch hauptsächlich in den Perioden II, VI und V, während deren Thee oder Cacao genossen wurde. Innerhalb dieser Perioden sind übrigens auch, wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, im ganzen stärkere Schwankungen in der Harnsäurausscheidung zu bemerken, als in den übrigen Versuchsperioden (I, III, IV).

Dass dieselben aber immer noch geringe sind im Vergleich zu früher gefundenen Zahlenreihen[2]), lässt sich nur durch die absolute Gleichmässigkeit der Nahrung innerhalb der einzelnen Versuche erklären.

Es steht zu erwarten, dass weitere Untersuchungen mit steigender Sicherheit an erster Stelle den Umfang des Nucleinzerfalls — und zwar sowohl des Nahrungs- als auch des Körpernucleins — und dann den Grad der weiteren Oxydirung als die weitaus wichtigsten Faktoren in der individuellen Ausscheidungsgrösse der gesammten Alloxurkörper erweisen werden, denn nur noch von solchen sind wir in diesen Beziehungen fernerhin als von einer Gruppe genetisch eng zusammenhängender Substanzen zu reden berechtigt.

1) Salkowski, Ueber die Grösse der Harnsäureausscheidung und den Einfluss der Alkalien nach derselben. Virchow's Archiv. Bd. CXVII.
2) Salkowski, l. c.

XV.

Beiträge zur Kenntniss der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Fieberkranker.

Nach einer von der medic. Facultät zu Basel gekrönten Preisschrift.

Von

Albert Breitenstein, pract. Arzt,
gewesener Assistenzarzt der medicinischen Klinik.

Obschon die Ueberlegenheit des kalten Wassers über andere antipyretische Heilmittel bei der Behandlung fieberhafter Krankheiten durch eine grosse Zahl von Untersuchungen über allen Zweifel erhaben ist, so ist doch die Art und Weise der Wirkung dieses therapeutischen Agens noch wenig aufgeklärt, und die Ansichten darüber gehen in principieller Hinsicht noch weit auseinander.

Liebermeister[1]), der in der Ueberhitzung des Organismus die Hauptgefahr des Fiebers sieht und alle schweren Symptome bei fieberhaften Krankheiten auf dieselbe zurückführt, erblickt in der künstlichen Herabsetzung der krankhaft gesteigerten Körpertemperatur die Hauptwirkung des kalten Wassers. Naunyn[2]) dagegen, sowie eine Anzahl anderer Autoren vertreten den Standpunkt, dass die Störungen im Fieber nicht, wie Liebermeister glaubt, sich einfach von der Erhöhung der Körpertemperatur ableiten lassen. Denn bei mehrtägiger künstlicher Ueberhitzung von Kaninchen im Wärmekasten konnte Naunyn die besonders von Liebermeister betonte parenchymatöse Degeneration der Organe nicht nachweisen. Zudem zeigte er an einer Reihe von Beispielen fieberhafter Krankheiten, dass keines-

1) Jürgensen, Klinische Studien über die Behandlung des Typhus abdom. mittelst des kalten Wassers. Leipzig 1866.

v. Ziemssen und Immermann, Die Kaltwasserbehandlung des Typh. abdom. nach Beobachtungen aus der med. Klinik zu Erlangen. Leipzig 1870.

Liebermeister und Hagenbach, Aus der med. Klinik zu Basel. Beobachtungen und Versuche über die Anwendung des kalten Wassers bei fieberhaften Krankheiten. Leipzig 1868.

2) Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 49. 1884.

wegs in allen Fällen die Temperaturhöhe mit der Gefährlichkeit der Krankheit Hand in Hand geht. Ferner fanden verschiedene Autoren [1]) eine Steigerung des Körperzerfalls bei Intermittens und anderen fieberhaften Krankheiten, oft bevor eine Temperatursteigerung vorhanden war; und bei septisch inficirten Thieren, deren Temperatur durch das Wasserbad normal erhalten wurde, trat dennoch Steigerung des Körperzerfalls ein. Allerdings steigert die Ueberhitzung die febrile Consumption, doch beträgt der ihr zur Last fallende Theil nur einen kleinen Bruchtheil der Gesammtsteigerung des Stoffwechsels. So sind nach Naunyn nur der rasche Puls und die Dyspnoe directe Folgen der Temperaturerhöhung. Infolgedessen sieht Naunyn die Hauptwirkung des kalten Bades nicht in der Abkühlung, sondern in einem anderen von derselben unabhängigen Vorgang. Nur die Verminderung des fieberhaften Consums und die Vermehrung der Harnabsonderung, die übrigens durch alle Antipyretica erzielt werden, sind nach Naunyn zum Theil Folgen der Abkühlung. Alle anderen Erscheinungen: Freierwerden des Sensorium, Verminderung der Cyanose, Besserung des Pulses, Verhinderung der Hypostasen u. s. w. können nicht durch die Abkühlung, die zudem nur eine geringe ist, erklärt werden. Ebenso betrachtet Unverricht [2]) die günstige Wirkung des kalten Wassers als unabhängig von der Temperaturherabsetzung, ohne sich aber näher darüber auszusprechen. Für Naunyn ist die Hauptwirkung des kalten Wassers in einer Beeinflussung des Kreislaufapparates zu suchen. Es frägt sich nur, in welcher Weise diese Wirkung zu Stande kommt. Vor Allem kommen hier Veränderungen der Herzthätigkeit, des Blutdruckes und der Athmung als die wesentlichsten den Kreislauf beeinflussenden Factoren in Betracht.

Ueber die Blutdruckverhältnisse im Fieber und nach Anwendung von kühlen Bädern hat zunächst Kuhe-Wiegandt [3]) experimentell nachgewiesen, dass durch künstliche Entfieberung die Dikrotie der Pulscurve verschwinden kann, ohne dass doch eine Aenderung der Höhe des Blutdruckes einträte. Die Pulscurve selbst sagt uns also über den absoluten Blutdruck gar nichts aus. Die eindeutigsten Resultate hat man bisher am Menschen mit dem v. Basch-schen Sphygmomanometer gefunden [4]), insofern sich die Messungen

1) Citirt nach Naunyn, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 86.

2) Ueber moderne Fieberbehandlung. Deutsche med. Wocherschr. 1887. Nr. 21 und 22.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 126. 1886.

4) Kluge, Die Messung des Blutdruckes am Menschen mit Hülfe des v. Basch-schen Sphygmomanometers. Inaug.-Diss. Kiel 1893.

nur auf ein Individuum beziehen und nicht mit den bei anderen Individuen erhaltenen Resultaten verglichen werden. Es würde zu weit führen, hier sämmtliche Resultate anzugeben, die bisher über diesen Punkt gewonnen wurden. Dieselben sind einander vielfach, selbst für die gleiche fieberhafte Krankheit, diametral entgegengesetzt.

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutdruck im Fieber haben gezeigt, dass derselbe nicht in einheitlicher Weise durch die fieberhafte Temperatursteigerung beeinflusst wird. Wenn auch bei länger dauernden fieberhaften Krankheiten eine gewisse Abnahme des Blutdruckes als Regel angegeben wird, so hat man bei acuten Fieberanfällen einmal Abnahme, ein anderes Mal Steigerung oder Gleichbleiben des Blutdruckes beobachtet.

Was den Einfluss hydropathischer Proceduren auf den Blutdruck nicht Fiebernder betrifft, so führen wir hier nur die Arbeiten von Kluge[1]) und Hegglin[2]) an, in welchen eine Zusammenstellung der wichtigsten bisher über den Einfluss der hydropathischen Behandlung auf den Blutdruck erlangten Resultate gegeben ist. Uebereinstimmend fanden fast alle Autoren, dass unter dem Einfluss von kühlen Bädern, Douchen, Priessnitz'schen Umschlägen u. s. w. der Blutdruck einige Zeit ansteige, um dann allmählich wieder zur Norm und bis unter dieselbe herabzugehen. Schweinburg und Pollak[3]) fanden mitunter beträchtliche Steigerung des Blutdruckes und geringe Verminderung der Pulsfrequenz durch kalte Voll- und Sitzbäder. Bei fiebernden Individuen dagegen gehen die Angaben über den Einfluss der hydriatischen Behandlung auf den Blutdruck weit auseinander. Kuhe-Wiegandt[4]) sah durch Application von kühlen Bädern keine Veränderung des Blutdruckes; auch die Pulsfrequenz war nicht jedesmal vermindert. Im Gegensatze dazu stellte Zadek[5]) den Satz auf, dass bei Fiebernden (Intermittens, Recurrens, Typhus) im Ganzen und Grossen ein Parallelismus zwischen Temperaturhöhe, Blutdruck und Pulsfrequenz bestehe. Er sah durch kühle Bäder mit der Herabsetzung der Körpertemperatur den Blutdruck und die Pulsfrequenz

---

1) Die Messung des Blutdruckes am Menschen mit Hülfe des v. Basch'schen Sphygmomanometers. Inaug.-Diss. Kiel 1893.

2) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Douche. Inaug.-Diss. Solothurn 1894.

3) Wirkung kalter und warmer Sitzbäder auf den Puls und Blutdruck. Blätter f. klin. Hydrotherapie. II. 2 (citirt nach Kluge).

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 126ff. 1886.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II. S. 509ff. 1881.

sinken. Dasselbe beobachteten Rabinowitz[1]) sowie Kaufmann und de Bary[2]) bei Pneumonie.

Die Wirkung des kalten Wassers auf die Pulsfrequenz äussert sich gewöhnlich durch eine Abnahme derselben, jedoch ist dieselbe gering und von kurzer Dauer. Genauere Angaben über die Beeinflussung der Athmung durch kalte Bäder sind in der Literatur sehr spärlich. Im Allgemeinen stimmen aber die Autoren in der Angabe überein, dass das kalte Bad die Athemfrequenz verlangsame und die einzelnen Athemzüge vertiefe. Dass in dieser letzteren Wirkung ein Factor zur Besserung der Kreislaufsverhältnisse vorhanden sei, lässt sich nicht leugnen. Die Bedeutung desselben aus den in der Literatur vorhandenen Angaben abzuschätzen, ist aber nicht möglich. Ausserdem wird die Wirkung des kalten Wassers durch verschiedene Factoren: Alter des Individuums, Tageszeit, Angewöhnung in hohem Grade beeinflusst (Kluge, Zadek). Aus allen diesen theilweise sich widersprechenden Beobachtungen lässt sich eine Erklärung der günstigen Wirkung der kühlen Bäder bei fieberhaften Krankheiten nicht herauslesen.

Wenn aber die Versuche, die Wirkung der kühlen Bäder durch eine Beeinflussung des Kreislaufapparates zu erklären, noch nicht zu einem positiven Ergebniss geführt haben, so scheint doch die Anschauung von Naunyn weitaus am meisten Wahrscheinlichkeit für sich beanspruchen zu können.

Aus dem Blutdruck und der Pulsfrequenz allein ist eine ausreichende Einsicht in die Kreislaufsverhältnisse nicht zu gewinnen. Von wesentlicher Bedeutung ist noch die Kreislaufgeschwindigkeit in den verschiedenen Gefässbezirken. Auf die Bedeutung dieses Momentes hat Naunyn bereits hingewiesen und die Vermuthung ausgesprochen, dass die Blutvertheilung im fiebernden Organismus eine abnorme sein könne. Es schien uns von Interesse, diesen letzteren Punkt eingehender zu untersuchen in der Erwartung, dass es gelingen möchte, nach dieser Richtung hin einen festeren Anhaltspunkt zu gewinnen.

Veranlassung dazu gab eine auf der medicinischen Klinik zu Basel vor einer Anzahl von Jahren ausgeführte Arbeit von Zaeslein[3]). Dieser Autor untersuchte das Verhalten der Zahl der rothen Blutkörper bei Typhuskranken im Fieber und in der Reconvalescenz

1) Citirt nach Naunyn, Archiv f. exp. Path. Bd. XVIII. S. 119.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 28.

3) Blutkörperzählungen und Blutfarbstoffbestimmungen bei Typhus abdominalis. Inaug.-Diss. Basel 1881.

und fand, dass die relative Blutkörperzahl im Verlaufe des Typhus abnimmt, hie und da erst, wenn das Fieber einige Zeit angehalten hat, und dass sogleich nach dem Aufhören des Fiebers, wenn das Körpergewicht noch weiter abnimmt, eine meist rasch vorübergehende relative (posttyphöse) Polycytämie eintritt. Dieselbe bildet sich zurück, sobald das Körpergewicht zunimmt und macht einer relativen Oligocytämie Platz, die ihren tiefsten Stand erreicht, wenn das Körpergewicht zum ersten Male stark zugenommen hat. Eine Ausnahme von dieser Regel fand Zaeslein nur in leichten Fällen oder in den ersten Tagen der Erkrankung. Diese angegebenen Verhältnisse sind an sich sehr auffallend. Sie wurden auch von anderen Autoren festgestellt. Schon vor Zaeslein haben Becquerel und Rodier[1]) und nach ihnen Andere gefunden, dass beim Abdominaltyphus, wenigstens von der zweiten Woche ab, eine Abnahme der rothen Blutkörper stattfinde. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Sörensen, Arnheim und andere Autoren bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten. Maissurianz[2]) fand bei septisch inficirten Hunden und Schafen grosse Schwankungen der Blutkörperzahl, die unabhängig von den Temperaturschwankungen waren. Im Ganzen und Grossen aber constatirte auch er eine bedeutende Verminderung der Zahl der rothen Blutkörper im Fieber, die er sich durch eine vermehrte Zerstörung derselben erklärte. Ebenfalls beobachtete Andreesen[3]) bei acuten fieberhaften Krankheiten Abnahme der Blutkörperzahl, während Heyl[4]) bei künstlich zum Fiebern gebrachten Thieren eine Zunahme fand, die er mit der Temperaturerhöhung in directen Zusammenhang brachte. In der Arbeit von Andreesen wird auch eines Falles von Toennissen gedacht, der bei Pneumonie, wo Verminderung der Zahl der rothen Blutkörper gegenüber der Norm constatirt war, nach einem kühlen Bade eine Zunahme derselben eintreten sah. Diese Beobachtung blieb vorläufig unerklärt.

Die verschiedenen Autoren erklärten diese Abnahme der Zahl der rothen Blutkörper im Fieber entweder durch febrile Consumption oder durch Darniederliegen der Function des hämopoëtischen Apparates. Zaeslein selbst sagt über die febrile Oligocytämie, dass

---

1) Citirt nach Naunyn. S. 81.

2) Experimentelle Studien über die quantitativen Veränderungen der rothen Blutkörper im Fieber. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

3) Ueber die Ursachen der Schwankungen im Verhältniss der rothen Blutkörper zum Plasma. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

4) Zählungsresultate betreffend die farblosen und rothen Blutkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

dieselbe ganz unseren Anschauungen über die Wirkung eines längeren typhösen Fiebers auf sämmtliche Gewebe des menschlichen Körpers entspreche. Doch wagt auch er die Frage nicht zu entscheiden, wie viel dem Fieber, wie viel der mangelhaften Ernährung und der herabgesetzten Neubildung von Blutkörpern zuzuschreiben sei. Ueber die posttyphöse Polycytämie aber sagt Zaeslein, sie beruhe auf einer Eindickung des Blutes, die meist grösser sei, als nach der Abnahme des Körpergewichtes zu erwarten wäre; die „postfebrile" Oligocytämie beruhe auf einem rascheren Anwachsen der flüssigen Blutbestandtheile, als der Blutkörper. Diese Erklärung Zaeslein's, sowie die der anderen Autoren für die Abnahme der Zahl der rothen Blutkörper im Fieber selbst, schien uns zum mindesten unwahrscheinlich. Denn es ist kaum denkbar, dass, wenn wirklich Zerfall und Neubildung von rothen Blutkörpern bei fieberhaften Prozessen stattfindet, dieselben so ausgiebig und in so kurzer Zeit zu Stande kämen, ohne dass Zerfallsproducte in grösseren Mengen in den Excretionen wahrzunehmen wären.

Eine andere Erklärung, die uns auch mehr Wahrscheinlichkeit für sich zu haben schien, wäre in einer Aenderung der Kreislaufsbedingungen im Fieber und nach Aufhören desselben zu suchen. Wenn aber eine solche Aenderung der Kreislaufsverhältnisse dieser Wirkung zu Grunde liegen sollte, so wäre anzunehmen, dass dieselbe durch äussere Factoren künstlich hervorzurufen sei. Deshalb schien es uns von Interesse, den Einfluss der kühlen Bänder in dieser Richtung genauer zu studiren.

Es ist klar, dass nur Reihen von Blutkörperzählungen, die unter jeweils gleichen oder doch ähnlichen Bedingungen vorgenommen werden, eine Auskunft über diese Frage geben können, weil sonst die Einflüsse, die schon Malassez[1]) angegeben hat (Venosität des Blutes, Alter der Patienten, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Inanition, Jahreszeit, Lebensweise u. s. w.) die Zählresultate in der widersprechendsten Weise beeinflussen. Hingegen scheint nach Malassez, Bouchut, Dubrisay festzustehen, dass an der Körperoberfläche ceteris paribus die Blutkörperzahl immer die gleiche ist. Gestützt auf diese Beobachtungen haben wir unsere Versuche angestellt, und zwar wählten wir als Versuchspatienten Typhuskranke, da es uns nicht unwichtig schien, eine solche Beobachtung an möglichst gleichartigen Fällen vorzunehmen. Aus Mangel an Material haben wir bei einzelnen Versuchen auch andere fieberhafte Krankheiten zu Hülfe nehmen müssen.

1) S. Reinert, Zählung der Blutkörperchen. S. 78—104. 1891.

Was die von uns angewandte Versuchsanordnung betrifft, so wurde, nachdem die Temperatur bestimmt war, eine Blutentnahme aus dem Ohrläppchen gemacht. Darauf wurde der Patient in ein Bad von 22° R. gesteckt, in welchem er 10—15 Minuten blieb. ½ bis 1 Stunde nach dem Bade wurde dann wieder die Temperatur bestimmt und eine zweite Blutentnahme gemacht. Wir wählten absichtlich eine Temperatur von 22° R., weil seit mehreren Jahren Bäder von dieser Temperatur auf der medicinischen Klinik zu Basel bei der Behandlung des Typhus abdominalis angewendet werden, und da es sich herausgestellt hat, dass mit solchen kühlen Bädern gleichgünstige Wirkungen wie mit Bädern von niedrigerer Temperatur erzielt werden, ohne die bekannten unangenehmen subjectiven Empfindungen für den Patienten zu haben. Nur in seltenen schweren Fällen werden Bäder von niedrigerer Temperatur, eventuell mit kalten Uebergiessungen angewendet.

Den Blutstropfen entnahmen wir derart, dass mit einer scharfen Lanzette ein kleiner Schnitt in die Haut gemacht wurde, so dass der Tropfen ohne Nachhilfe heraustrat und genügte, um die Mélangeurs für Blutkörper und Hämoglobin damit zu füllen. Zur Mischung wurden die von Miescher verbesserten Mélangeurs verwendet. Zum Einstich wählten wir das Ohrläppchen, weil wir die Erfahrung gemacht hatten, dass hier bei gleich tiefem Einstich sich mehr Blut entleerte als aus der Fingerbeere, ohne dass man durch Druck nachhelfen musste. Als Verdünnungsflüssigkeit benutzten wir die Hayem'sche Lösung und die Zählung wurde in der Kammer von Zeiss-Thoma derart vorgenommen, dass je 4 Eckfelder, also 100 Quadrate, durchgezählt wurden. In jedem Falle haben wir aus derselben Mischung 2 Präparate durchgezählt, deren arithmetisches Mittel dann notirt wurde. Vor der Zählung orientirten wir uns bei schwacher Vergrösserung, ob die Vertheilung der Blutkörper eine gleichmässige sei. Es kann nämlich durch ungeschicktes Aufsetzen der Deckplatte leicht eine Verschiebung der Hauptmasse von der Mitte nach dem Rande und umgekehrt stattfinden. War die Vertheilung ungleich, so wurde das Präparat verworfen. Damit in der Controle der schon durchgezählten Quadrate kein Irrthum sich einstelle, liessen wir die gezählten Blutkörper von einer zweiten Person aufschreiben. Wir glauben durch alle diese Vorsichtsmaassregeln die Zuverlässigkeit der Zählung, in der wir uns durch lange Vorübung die unerlässliche Fertigkeit angeeignet hatten, auf die möglichste Grenze der Genauigkeit gebracht zu haben.

Weniger um über das Verhalten des Hämoglobins im Abdominal-

typhus Aufschluss zu erhalten als vielmehr zur Controle haben wir in den meisten Fällen eine Hämoglobinbestimmung gemacht. Dieselbe wurde mit dem von Miescher verbesserten Hämometer von Fleischl vorgenommen, wobei aus zehn Ablesungen das Mittel notirt wurde. Dieser Apparat wurde mit Hülfe des Hüfner'schen Spectrophotometers von Herrn Collegen Veillon, der seinerzeit in Tübingen sich unter Leitung von Professor Hüfner mit der Handhabung desselben vertraut gemacht hatte, calibrirt, so dass die mit demselben gewonnenen Zahlen in absoluten Hämoglobinwerthen ausgedrückt werden können. Durch genaue Controlversuche hatten wir uns überzeugt, dass die für Bestimmung vor und nach dem Bade verwendeten Melangeurs genau die gleichen Werthe lieferten.

I. Blutkörperzählungen bei Typhuskranken.

Wir führen hier zunächst 26 Versuche an, die ausschliesslich an Typhuskranken angestellt wurden (siehe Tabelle I, S. 261—262).

Wie aus den in Tabelle I mitgetheilten Zahlen hervorgeht, hat das kühle Bad in der grössten Mehrzahl unserer Versuche eine nicht zu verkennende Wirkung auf die Blutmischung ausgeübt. In 20 Fällen von 26 finden wir nämlich nach dem Bade eine Vermehrung von mindestens 50 000 rothen Blutkörpern im Cubikmillimeter Blut. Diese Vermehrung ist in der Regel von einer entsprechenden Zunahme des Hämoglobins begleitet. In den anderen 6 Fällen trat diese Vermehrung nur in geringem Grade ein, hingegen war nur in einem Falle die untere Fehlergrenze überschritten. In weitaus den meisten Fällen aber betrug die Zunahme mehr als 100 000 und erreichte sogar in einem Falle fast eine Million.

In einem Falle war nach dem Bade eine Abnahme von 386 000 Blutkörpern zu constatiren, die wir uns einstweilen nicht zu erklären vermögen. Ueber die Ursache der negativen Resultate in den anderen 5 oben erwähnten Fällen lässt sich einstweilen nichts Bestimmtes sagen und wir müssen uns auf Vermuthungen beschränken. Für einige dieser Fälle können wir wohl annehmen, dass wir die Untersuchung in einem allzu frühen Stadium der Krankheit unternommen haben. So fallen bei Fall Weber (14) und Schaffner (19) die Beobachtungen in die erste Krankheitswoche und bei Fehlmann (15) und Röck (11) in die ersten Tage des Recidivs, während beim gleichen Röck (12) eine Bestimmung in der zweiten Woche des Recidivs ein positives Resultat ergab. Eine Sonderstellung nimmt Fall Schaub ein (7—10), wo viermal eine Untersuchung gemacht wurde. Dieser Fall war wegen der frühzeitig eingetretenen Herzschwäche ein ausser-

Tabelle I. Versuche an Typhuskranken.

Nummer	Name und Alter der Patienten	Zeitangabe	Körpertemperatur in der Achselhöhle	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Zunahme der rothen Blutkörper nach dem Bade	Hämoglobinzahlen d. Scala nach Fleischl-Miescher	Procent. Hämoglobinwerthe	Blutdruck in mm Quecksilber	Athemzüge in d. Minute	Pulsfrequenz
1	*Esbach, Emil,* 16 J.	vor dem Bade	39,9	4,132		76,7	14,0	—	—	—
		nach dem „	38,0	4,608	+ 476000	83,7	15,69	—	—	—
2	Derselbe.	vor dem „	39,7	4,776		66,7	12,10	—	—	—
		nach dem „	38,9	4,776	0	66,6	12,08	—	—	—
3	*Fischer, Franz,* 19 J.	vor dem „	39,8	3,600		49,1	8,76	—	—	—
		nach dem „	36,5	4,496	+ 896000	54,8	10,16	—	—	—
4	*Kuhn, Wilhelm,* 29 J.	vor dem „	40,2	4,246		76,8	14,2	—	—	—
		nach dem „	39,8	5,204	+ 958000	84,9	16,16	—	—	—
5	Derselbe.	vor dem „	40,0	4,900		(1 : 400) 36,3	13,6	—	—	—
		nach dem „	39,6	5,404	+ 504000	39,6	14,50	—	—	—
6	*Wirz, Johann,* 21 J.	vor dem „	39,6	4,964		78,5	14,5	—	—	—
		nach dem „	39,0	5,528	+ 564000	86,0	16,4	—	—	—
7	*Schaub, Erhard,* 37 J.	vor dem „	39,6	4,494		81,8	15,34	—	—	—
		nach dem „	39,2	4,572	+ 78000	81,6	15,30	—	—	
8	Derselbe.	vor dem „	38,4	4,064		68,5	12,4	—	—	—
		nach dem „	38,2	3,678	— 386000	65,0	11,88	—	—	—
9	Derselbe.	vor dem „	39,3	3,864		65,5	11,94	—	—	—
		nach dem „	39,1	3,864	0	66,4	12,18	—	—	—
10	Derselbe.	vor dem „	37,3	3,696		64,4	11,92	—	—	—
		nach dem „	37,4	4,136	+ 440000	75,9	13,68	—	—	—
11	*Röck, Alois,* 24 J.	vor dem „	39,1	4,608		78,4	14,52	—	—	—
		nach dem „	39,8	4,576	— 32000	78,7	14,56	—	—	—
12	Derselbe.	vor dem „	39,7	4,032		78,1	14,36	—	—	—
		nach dem „	39,1	4,700	+ 668000	86,5	16,5	—	—	—
13	*Heckle, Karl,* 19 J.	vor dem „	39,5	4,876		61,0	11,2	—	—	—
		nach dem „	39,0	4,992	+ 116000	62,0	12,0	—	—	—

Nummer	Name und Alter der Patienten	Zeitangabe	Körpertemperatur in der Achselhöhle	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Zunahme der rothen Blutkörper nach dem Bade	Hämoglobinzahlen d. Scala nach Fleischl Miescher	Procent. Hämoglobinwerthe	Blutdruck in mm Quecksilber	Athemzüge in d. Minute	Pulsfrequenz
14	*Weber, Alois*, 37 J.	vor dem Bade	38,5	4,828		82,3	15,46	—	—	—
		nach dem "	38,3	4,888	+ 60000	82,9	15,54	—	—	—
15	*Fehlmann, A.*, 31 J.	vor dem "	40,3	5,624		84,9	16,16	—	—	—
		nach dem "	38,9	5,624	0	85,0	16,18	—	—	—
16	*Seiler, Johann*, 33 J.	vor dem "	38,8	4,376		78,8	14,60	—	—	—
		nach dem "	38,8	4,944	+ 568000	86,9	16,70	—	—	—
17	*Feuerbacher, J.*, 32 J.	vor dem "	38,8	4,592		76,3	13,9	85	26	91
		nach dem "	30,0	5,216	+ 624000	85,6	16,34	83	24	82
18	Derselbe.	vor dem "	39,5	4,312		70,8	12,76	78	28	107
		nach dem "	38,1	4,592	+ 280000	74,6	13,24	82	28	85
19	*Schaffner, H.*, 19 J.	vor dem "	39,1	4,840		—	—	76	26	103
		nach dem "	38,6	4,860	+ 20000	—	—	68	23	88
20	*Ruckstuhl G.*, 24 J.	vor dem "	39,3	4,728		—	—	78	28	103
		nach dem "	39,0	5,080	+ 352000	—	—	98	24	92
21	Derselbe.	vor dem "	39,2	4,392		(1 : 400) 37	13,88	86	23	138
		nach dem "	38,8	4,544	+ 152000	40	14,72	90	24	128
22	*Illi, Albert*, 25 J.	vor dem "	40,1	4,992		45,4	15,84	79	30	91
		nach dem "	39,6	5,776	+ 784000	52,1	19,04	91	28	91
23	*Hygin, Fridolin*, 24 J.	vor dem "	39,3	3,892		31,0	12,12	82	23	98
		nach dem "	38,5	4,280	+ 388000	37,6	14,04	65	20	92
24	Derselbe.	vor dem "	39,4	3,656		28,5	11,44	75	—	113
		nach dem "	39,3	3,764	+ 108000	28,5	11,44	72	—	112
25	Derselbe.	vor dem "	39,7	3,488		(1 : 200) 45	7,9	67	24	118
		nach dem "	38,7	4,280	+ 792000	58	10,66	71	22	118
26	Derselbe.	vor dem "	39,8	3,272		45	7,9	—	—	—
		nach dem "	39,0	3,712	+ 440000	51	9,24	—	—	—

ordentlich schwerer, obschon er nur 14 Tage fieberte. Aber nach der Entfieberung bestand noch während 4 Wochen eine derartige Herzschwäche, dass fortwährend Digitalinum verum gereicht wurde. Die Schwere des Falles erhellt auch aus den niedrigen Blutkörperzahlen, wie wir sie nur im Falle Hügin wieder so tief finden. In den frühzeitig untersuchten Fällen kann man sich vorstellen, dass die Reactionsfähigkeit der Vasomotoren und die Energie des Kreislaufes durch die Krankheit noch nicht wesentlich beeinflusst worden waren, während wir bei den schwersten Fällen im Gegentheil eine so stark herabgesetzte Reactionsfähigkeit des Kreislaufapparates vermuthen können, dass kühle Bäder von den von uns gewählten Temperaturen auf denselben ohne Wirkung blieben.

Nachdem wir diese sonderbare Wirkung des kühlen Bades bei Fieberkranken constatirt hatten, drängte sich uns nun die Frage auf, ob es sich dabei um eine für fieberhafte Zustände specifische Wirkung handle, oder ob wir hier mit einer auch bei Gesunden auftretenden Wirkung des kühlen Bades zu thun hatten.

2. Blutkörperzählungen bei Gesunden oder Nichtfiebernden.

Die Versuchsanordnung war durchaus dieselbe wie bei den Typhuskranken. In einem leerstehenden Krankenzimmer musste sich das Versuchsobject auf einen Divan legen mit wenig erhöhtem Oberkörper. Erst nach einer Viertelstunde der Ruhelage wurde der Versuch begonnen. Wir benutzten Bäder von 20° R. und 10 Minuten Dauer. Nach dem Bade legte sich das Versuchsindividuum wieder ruhig hin. Der Versuch wurde in der Regel 2—3 Stunden nach der Mittagsmahlzeit begonnen. Während des Versuches wurde weder Speise noch Getränk gereicht. Von 11 derart untersuchten Fällen waren 8 junge Männer: 5 Studenten, 3 Wärter, alle gesund; die anderen 3 waren chlorotische Mädchen (siehe Tabelle II, S. 264).

Wir ersehen aus Tabelle II, dass in 8 Fällen ebenfalls eine Vermehrung der rothen Blutkörper nach dem Bade eintrat, doch sind hier die Zahlen im Grossen und Ganzen kleiner als bei den Typhuskranken. In 3 anderen Fällen war sogar eine unbedeutende Verminderung der Zahl der rothen Blutkörper nachzuweisen; 2 davon betrafen blutarme Mädchen.

Es stellt sich also heraus, dass diese Reaction, die auf das kühle Bad erfolgt, für Fiebernde nicht specifisch ist, denn auch bei Gesunden respective Nichtfiebernden kann durch kühle Bäder eine Vermehrung der Zahl der rothen Blutkörper in den peripheren Gefässbezirken hervorgerufen werden. Zu demselben Resultate ist auch

Tabelle II. Versuche an Nichtfiebernden.

Nummer	Name und Alter der Patienten	Zeitangabe	Körper-temperatur	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Zunahme der rothen Blutkörper nach dem Bade	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher	Procent. Hämoglobinwerthe	Athemzüge in d. Minute	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfreqenz
1	*Bischoff, Alfred*, 26 J.	vor dem Bade	36,6	5,456		45	15,80	15	75	70
		nach dem „	36,0	5,272	— 184000	44	15,6	13	101	64
2	*Diener, Kaspar*, 30 J.	vor dem „	37,3	4,640		43	15,4	20	98	71
		nach dem „	36,9	4,920	+ 280000	46	16,0	18	102	64
3	*Schlosser, Hans*, 23 J.	vor dem „	36,7	5,080		44	15,6	16	94	72
		nach dem „	36,3	5,384	+ 304000	48	17,0	16	92	54
4	*Oberhänsli, Otto*, 20 J.	vor dem „	37,0	4,696		37,5	14,0	20	126	69
		nach dem „	36,8	5,264	+ 558000	42,5	15,28	20	102	63
5	*Hunziker, Jakob*, 36 J.	vor dem „	37,2	5,056		41	15,0	19	107	61
		nach dem „	36,6	5,440	+ 384000	44,5	15,68	16	107	49
6	*Hoffmann, Karl*, 23 J.	vor dem „	36,7	5,024		45	15,8	19	106	73
		nach dem „	36,3	5,432	+ 408000	48	17,0	20	109	61
7	*Hartmann, Eduard*, 24 J.	vor dem „	36,6	5,216		43,3	15,48	16	120	72
		nach dem „	36,3	5,526	+ 310000	44,4	15,68	12	120	66
8	*Kreis, Oskar*, 23 J.	vor dem „	36,3	5,240		41,5	15,12	20	108	73
		nach dem „	35,3	5,480	+ 240000	43,5	15,52	16	120	56
9	*Belzer, Wilhelmine*, 21 J.	vor dem „	37,4	4,328		22	9,56	24	85	67
		nach dem „	35,9	4,224	— 104000	21,5	9,4	20	85	52
10	*Ziegler, Friederike*, 26 J.	vor dem „	37,2	4,808		(1 : 200) 41	7,5	20	95	67
		nach dem „	37,0	4,544	— 64000	41	7,5	18	93	56
11	*Wächter, Emma*, 18 J.	vor dem „	36,8	4,216		(1 : 200) 29	5,8	19	95	76
		nach dem „	35,8	4,440	+ 224000	30	5,92	14	73	57

Winternitz[1]) gekommen bei seinen Untersuchungen über die Wirkung hydropathischer Proceduren (Abreibungen in nassen kalten Laken, Lakenbäder, Tauchbäder, Halbbäder, alle Arten die ganze Körperoberfläche treffende Douchen, Dampfbäder mit nachfolgenden kalten Proceduren, wechselwarme sogenannte schottische Applicationen, kalte Vollbäder u. s. w.). Diese Versuche unterscheiden sich von den unserigen dadurch, dass Winternitz solche Proceduren anwandte, die eine energische Hautreaction zur Folge hatten.

Wenn wir nun nach der Ursache dieser Reaction suchen, so kann man sich in erster Linie die Frage stellen, ob die durch das kalte Bad hervorgerufene Temperaturherabsetzung dabei eine wesentliche Rolle spiele. Dass dieses nicht der Fall ist, scheint uns vor Allem daraus hervorzugehen, dass in unseren Versuchen kein Verhältniss zwischen Temperaturabnahme und Blutkörperzunahme zu finden ist. In Fällen, wo die Blutkörperzunahme nach dem Bade eine maximale war, finden wir eine nur geringe Herabsetzung der Temperatur, während im Gegentheil in Fällen, wo die antipyretische Wirkung am deutlichsten hervortrat, die Blutzusammensetzung vor und nach dem Bade beinahe gleich blieb. Um aber den Einfluss der Entfieberung auf die Blutzusammensetzung näher zu studiren, stellten wir noch eine Reihe von Versuchen mit Antipyrin an Fieberkranken an, denen an Stelle eines kühlen Bades jeweils 0,7 Gramm Antipyrin verabreicht wurde. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung durchaus dieselbe, wie bei den kühlen Bädern (siehe Tabelle III, S. 266).

3. Versuche mit Antipyrin.

Diese Versuche lehren uns, dass trotz des Temperaturabfalles niemals eine Vermehrung der Zahl der rothen Blutkörper sich zeigte, die nicht zu den normaler Weise vorkommenden Schwankungen gerechnet werden könnte. Und dennoch war die Pulsfrequenz regelmässig vermindert, der Blutdruck blieb gleich oder war um einige Millimeter herabgesetzt. Dasselbe Verhalten zeigte die Athemfrequenz. Daraus erhellt unzweideutig, dass nicht die temperaturherabsetzende Wirkung des Bades für die Zunahme der rothen Blutkörper verantwortlich gemacht werden kann.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, dass, was bis jetzt über Blutdruck, Athmung und Puls im Fieber bekannt ist, nicht genügt, um eine befriedigende Erklärung für die guten Resultate der hydriatischen Behandlung im Abdominaltyphus zu geben. Jedoch

1) Neue Untersuchungen über Blutveränderung nach thermischen Eingriffen. Blätter für klinische Hydrotherapie 1893. Nr. 11.

Tabelle III.

Antipyrinversuche.

Nummer	Name und Alter der Patienten	Zeit	Körpertemperatur	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Zunahme der rothen Blutkörper nach Antipyrin	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher	Procent. Hämoglobinwerthe	Athemzüge in d. Minute	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfrequenz
1	*Weil, Louise*, 23 J.	vor Antipyrin	39,5	3,584		22	9,56	20	68	116
	Typhus abdomin.	nach "	38,8	3,688	+ 104000	23	9,80	20	66	113
2	*Hügin, Fried.*, 24 J.	vor "	39,1	3,760		26	10,72	27	70	119
	Typhus abd.	nach "	39,2	3,816	+ 56000	26,5	10,84	27	68	115
3	Dieselbe.	vor "	39,2	3,320		(1 : 200) 42	7,6	—	73	116
		nach "	38,9	3,270	— 48000	41	7,5	—	67	107
4	*Haueter, Jakob*, 24 J.	vor "	40,8	4,960		46	16,0	20	89	102
	Influenza.	nach "	39,8	4,864	— 96000	44,5	15,68	24	87	100
5	*Rychen, Amalie*, 16 J.	vor "	39,1	4,472		22	9,56	—	80	126
	Phthisis florida.	vach "	38,5	4,448	— 24000	21,5	9,4	—	65	120
6	*Gauter, Emilie*, 18 J.	vor "	40,3	4,964		34	12,96	40	94	109
	Cerebrospinalmeningit.	nach "	40,1	5,024	+ 60000	34	12,96	32	95	99
7	*Hess, Verena*, 60 J.	vor "	38,1	4,856		25	10,4	30	62	120
	Miliartuberculose.	nach "	35,8	4,840	— 16000	25,5	10,52	30	62	117
8	*Kuhn, Jakob*, 43 J.	vor "	39,2	2,968		20	8,92	38	75	135
	Typhusrecidiv.	nach "	38,9	2,920	— 48000	19	8,80	32	73	126

schien es uns der Mühe werth, zu untersuchen, ob diese Factoren auf die Veränderung der Blutzusammensetzung irgend welchen Einfluss haben. Zu diesem Zwecke stellten wir eine Reihe von Versuchen an fiebernden und nichtfiebernden Individuen an (siehe Tabelle I und II). Sofort nach der Blutentnahme wurde mit dem von Basch'schen Sphygmomanometer der Blutdruck an der Arteria temporalis bestimmt, dann die Zahl der Pulsschläge und der Athemzüge in der Minute gezählt. Nach dem Bade wurde die Procedur in der gleichen Reihenfolge wiederholt. Die Ablesung des Blutdruckes an der Arteria temporalis wurde in der von Kluge angegebenen Weise gemacht und als Werth das Mittel von 10 Ablesungen genommen. Durch längere Vorübung an gesunden und kranken Individuen hatten wir uns mit dieser Methode vertraut gemacht. Zur Vorsicht liessen wir die Ablesung von einer zweiten Person vornehmen, damit wir nicht durch suggestive Einflüsse beirrrt würden.

Was den Blutdruck anbelangt, so sehen wir den oben angeführten Beobachtungen der Autoren entsprechend, dass bei Gesunden und Fiebernden bald ein Steigen, bald ein Sinken nach dem Bade zu beobachten war, ohne dass wir irgend einen regelmässigen Zusammenhang mit dem Verhalten der Zahl der rothen Blutkörper herausfinden könnten. Dieses Resultat erklärt sich durch die Angabe der Autoren, dass unter dem Einflusse hydropathischer Proceduren der Blutdruck steige, um dann wieder nach einer wechselnd langen Zeit bis unter die Norm zu sinken. So konnten wir nach dem Bade bald die Periode des Absinkens, bald die des Steigens treffen; es sind alle Varianten denkbar.

Die Zahl der Athemzüge wurde in den meisten Fällen bei Gesunden und Fiebernden herabgesetzt gefunden, doch nur in geringem Maasse. In anderen Fällen blieb die Athemfrequenz gleich oder stieg Kleines.

Was die Pulsfrequenz anbelangt, so war ebenfalls in den meisten Fällen eine Verminderung zu constatiren, allein auch hier war kein einleuchtender Zusammenhang mit dem Verhalten der Zahl der rothen Blutkörper zu entdecken. Die Herabsetzung der Frequenz betrug 0—22 Schläge in der Minute, eine Vermehrung trat nie ein. Es mag hier noch notirt werden, dass in den darauf untersuchten Fällen die stärkste Zunahme der Zahl der rothen Blutkörper in den zwei Fällen (22) und (25) eintrat, wo keine Abnahme der Pulsfrequenz sich zeigte. So geben uns weder die Entfieberung, noch die Aenderung des Blutdruckes oder der Athemfrequenz irgend welche Anhaltspunkte zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen.

An eine Neubildung rother Blutkörper, etwa durch den Reiz der Abkühlung auf den hämopoëtischen Apparat kann man wohl auch nicht denken. Es ist nach unseren Kenntnissen über Zellneubildung nicht wahrscheinlich, dass innerhalb $^1/_2$ bis 1 Stunde eine so enorme Zahl von rothen Blutkörpern gebildet werde, dass sich daraus die Vermehrung erklären liesse. Zudem müsste dann doch wohl ein Missverhältniss zwischen der Zunahme der Zahl der rothen Blutkörper und der Zunahme des Hämoglobins zu constatiren sein, wie wir dieses bei sich bessernder Chlorose zu beobachten pflegen. Dieses Missverhältniss erklärt sich in letzteren Fällen aus der Kleinheit der neugebildeten Blutkörper, die nicht soviel Hämoglobin wie ein gut ausgebildetes besitzen. Ein derartiges Verhalten aber können wir aus unseren Beobachtungen nicht ableiten.

Auch eine Veränderung des Plasmas kann in der kurzen Zeit wohl kaum stattfinden; denn wir wissen, wie einerseits das Blut eine grosse Tendenz zeigt, seine normale Zusammensetzung zu bewahren und wie schwer eine Verdünnung respective Eindickung des Blutes künstlich hervorzurufen ist. Ist es auch gelungen, durch Darreichung sehr grosser Flüssigkeitsmengen vorübergehend eine Verdünnung des Blutplasmas zu Stande zu bringen, so verschwindet doch dieselbe in kürzester Zeit. Es scheint uns nicht wahrscheinlich, dass ein kühles Bad in dieser Hinsicht wirksamer sein sollte, als alle anderen in diesem Sinne untersuchten Factoren.

Es ist vielmehr anzunehmen, dass, wie schon Naunyn darauf hinwies, im Typhus abdominalis eine Anhäufung von rothen Blutkörpern irgendwo in der Gefässbahn stattfinde. Naunyn machte im Gegensatze zu Liebermeister die Störung der Circulation im Typhus für die schweren Folgeerscheinungen verantwortlich und erklärte sich die günstige Wirkung der Bäderbehandlung durch die verbesserte Circulation. Es fehlte aber der experimentelle Beweis für diese Anschauung; deshalb suchten wir durch Thierversuche diese Lücke auszufüllen. Als Versuchsthiere wählten wir Kaninchen. Um nun auch an diesen Thieren den Einfluss der Temperaturerhöhung auf die Blutkörperzahl in den peripheren Gefässgebieten nachzuweisen, brachten wir die Thiere in den Wärmekasten, in welchem sie nach den Angaben von Naunyn unter den nöthigen Vorsichtsmaassregeln beobachtet wurden. Wir wählten hier die künstliche Ueberhitzung zur Steigerung der Körpertemperatur, weil die durch dieselbe herbeigeführten Verhältnisse uns einfacher und übersichtlicher zu sein schienen, als die durch Injection von Jauche oder Eiter hervorgerufenen fieberhaften Zustände.

Zuerst wurden die Thiere gewogen und die Temperatur im Rectum bestimmt, dann erfolgte die Blutentnahme aus einem Ohrgefäss und hierauf wurde das Thier in den Wärmekasten gebracht, bei einer Anfangstemperatur von ca. 28°, die auf ca. 33—35° gesteigert wurde. Nach 24—48 Stunden wurde eine zweite Blutentnahme gemacht, Temperatur und Gewicht nochmals bestimmt und dann kam das Thier wieder in seine alte Behausung. Bei allen 3 Versuchen frassen die Thiere trotz der Ueberhitzung; sie hatten Grünfutter und Milch als Nahrung. Dabei befanden sie sich anscheinend ganz wohl (siehe Tabelle IV).

Tabelle IV.

3 Ueberhitzungsversuche mit Kaninchen.

Nummer		Datum	Temperatur im Rectum	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Abnahme der Zahl d. rothen Blutkörper nach der Ueberhitzung	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher	Procentische Hämoglobinwerthe
I.	Gewicht 2210 g	20. Febr.	39,4				
	Blutentnahme	4 h Abends		5,664		1 : 200 66,3	12,06
	Temperatur des Wärmekastens von 29—31° . . .	21. Febr.	40,5				
	Blutentnahme	4 h Abends		4,936	— 728000	59,3	10,84
	Gewicht 2150 g						
II.	Gewicht 2470 g	27. Febr.	39,0				
	Blutentnahme	3 h Abends		5,640		70,1	12,62
	Temperatur des Wärmekastens von 26—31° . . .	28. Febr.	39,9				
	Blutentnahme	3 h Abends		4,656	— 984000	60,8	11,16
	Gewicht 2320 g						
III.	Gewicht 2250 g	1. März	38,8				
	Blutentnahme	2 h Abends		6,672		(1:400) 35	13,28
	Temperatur des Wärmekastens von 29—32° . . .	3. März	40,4				
	Blutentnahme	2 h Abends		5,672	— 1 Million	28,5	11,44

Wir sehen aus diesen 3 Versuchen, dass durch die Ueberhitzung bei Kaninchen eine bedeutende Verminderung der Zahl der rothen Blutkörper in den Ohrgefässen stattfindet. Da alle 3 Versuche das gleiche Resultat lieferten, sind zufällige Schwankungen ausgeschlossen.

An welchem Orte waren nun die fehlenden Blutkörper stecken geblieben? An eine Zerstörung derselben konnte ebensowenig gedacht werden wie beim fiebernden Menschen. Für die Annahme einer Blutverdünnung lag auch hier keine Veranlassung vor. Einzig schien uns eine Anhäufung von Blutkörpern in gewissen Gefässbezirken

diese Erscheinung erklären zu können. Um diesen Punkt zu entscheiden, suchten wir nun die Blutzusammensetzung gleichzeitig an 2 verschiedenen Körpertheilen zu bestimmen. Wir wählten einerseits das Ohrvenenblut, andererseits das Blut eines Organes, in welchem normalerweise schon die Kreislaufgeschwindigkeit eine viel geringere ist, als in den peripheren Gefässgebieten: die Leber. 2 Stunden vor dem Versuche wurde die Temperatur im Rectum bestimmt, dann das Thier gewogen und nun aufgespannt. Am Rande des rechten Rippenbogens wurde parallel mit diesem unter strenger Asepsis ein Schnitt gemacht und das Peritoneum freigelegt, bis die Leber darunter sichtbar wurde. Hernach wurde die Hautwunde mit einer Klemmpincette geschlossen und das Thier in einen Käfig gebracht. Es mag hier notirt sein, dass von den 3 Versuchsthieren 2 sofort nach der Operation sich ans Fressen machten. Die Blutentnahme aber machten wir erst 2 Stunden später, um das Thier sich von der Aufregung, die ja wohl die Circulation beeinflussen mochte, erholen zu lassen. Zuerst entnahmen wir das Blut aus dem Ohre, dann aus der Leber. Wir hatten uns durch Versuche überzeugt, dass durch Punction und Aspiration sich nicht genügend Blut aus der Leber entleeren liess, wahrscheinlich wegen des zu geringen Blutdruckes. Wir gingen daher folgendermaassen zu Werke: Ein Assistent hielt das Thier mit den Händen fest ausgestreckt auf dem Tische; die vorher mit 2 Seidenfäden angeschlungenen Wundränder wurden rasch auseinandergezogen, das Peritoneum eröffnet und mit einer sterilen Pincette einer der sehr leicht beweglichen Leberlappen vorgezogen. Dann wurde an der Leberoberfläche eine kleine Wunde angelegt, die sich rasch mit Blut füllte; daraus wurden sofort die beiden Mélangeurs gefüllt, die Wunde abgetupft, der Leberlappen reponirt und die äussere Wunde wieder mit der Klemmpincette geschlossen. Nachblutung erfolgte nie, wie die nachher ausgeführte Section ergab. Ueberhaupt war die Tendenz zur Blutung eine äusserst geringe, so dass wir froh waren, jeweils genügend Blut zum Füllen der Mélangeurs zu erhalten. Der ganze lang beschriebene Eingriff dauerte nur 1—2 Minuten. Hierauf wurde das Thier in den Wärmekasten gebracht, wo es 24—72 Stunden verblieb. Nach dieser Zeit wurde die ganze Procedur wiederholt (siehe Tabelle V, S. 271).

Aus diesen 3 Versuchen sehen wir nun, dass bei der ersten Blutentnahme die Thiere im Leber- und Ohrvenenblut nur eine geringe Differenz aufweisen. Nach der Ueberhitzung aber tritt eine starke Differenz zwischen beiden Blutarten hervor und zwar so, dass gleichzeitig mit einer bedeutenden Verminderung der Zahl der rothen

TABELLE V.

3 Ueberhitzungsversuche mit Kaninchen.

Nummer		Datum	Temperatur im Rectum	Zahl d. rothen Blutkörper in Millionen	Differenz zwischen Leber und Ohrvenenblut	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher	Procentische Hämoglobinwerthe
I.	Gewicht 2120 g	21. März					
	Operation	12 h	39,0			1 : 400	
	Blutentnahme	2 h	Ohr	5,992		30	11,84
			Leber	5,840	— 152000	31	12,12
	Temperatur des Wärmekastens von 28—33° . . .	23. März	40,3				
	Blutentnahme	2 h 30 m	Ohr	5,312		26	10,72
			Leber	6,250	+ 938000	31	12,12
	Gewicht 2250 g						
II.	Gewicht 1880 g	30. März					
	Operation	12 h	38,9				
	Blutentnahme	2 h	Ohr	5,720		32	12,40
			Leber	5,896	+ 176000	33,5	12,84
	Temperatur des Wärmekastens von 28—35° . . .	2. April	40,5				
	Blutentnahme	2 h	Ohr	5,296		28	11,22
			Leber	6,204	+ 908000	35	13,28
	Gewicht 1900 g						
III.	Gewicht 2370 g	4. April					
	Operation	12 h	39,3				
	Blutentnahme	2 h	Ohr	5,440		27	11,00
			Leber	5,584	+ 144000	28	11,32
	Temperatur des Wärmekastens von 30—36° . . .	5. April	43,3				
	Blutentnahme	2 h	Ohr	5,320		28	11,32
			Leber	6,112	+ 792000	32	12,40
	Gewicht 2150 g						

Blutkörper im Ohrvenenblut eine Vermehrung derselben im Leberblut einherging.

Wir betonen gleich hier, dass in keinem Falle eine Peritonitis eintrat. Das erste Versuchsthier wurde 24 Stunden nach der zweiten Blutentnahme getödtet. Bei der Section zeigte sich am Leberrand, da, wo die Pincette ihn gefasst hatte, eine circa kirschkerngrosse weisse Stelle. Der Rand dieser Stelle war mit der Bauchwunde leicht verklebt. Die Verletzungsstelle auf der Leber war kaum sichtbar und ohne makroskopisch wahrnehmbare Veränderung; Netz und Därme spiegelnd, keine Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Im zweiten Falle wurde ebenfalls die Section gemacht; der Befund war noch geringfügiger: Die Leber vollständig frei; die Verletzungsstelle makroskopisch nicht mehr erkennbar. Im Falle 3 tödteten wir das Thier nicht. Es frass 3 Tage sehr wenig, nahm nur etwas Milch. Dann

erholte es sich rasch. Vier Wochen später war es noch am Leben und sprang munter herum, wie die andern Kaninchen. Es ist somit kein Zweifel, dass die Verminderung der Zahl der rothen Blutkörper im Ohrvenenblut sich durch ein Zurückhalten von Blutkörpern in anderen Körpertheilen erklären lässt. Eine andere Auffassung scheinen uns die eben mitgetheilten Versuche nicht zuzulassen.

Aus unserer ganzen Versuchsreihe geht also hervor, dass das kühle Bad auf den Kreislaufapparat derart einwirkt, dass eine Aenderung der Blutzusammensetzung eintritt. Diese Aenderung wird dadurch hervorgerufen, dass Stauungen in gewissen Organen oder Organgebieten durch die vermehrte Energie des Kreislaufes wieder beseitigt werden können.

Ueber das Zustandekommen solcher Stauungen im Organismus bei fieberhaften Krankheiten möchten wir nur noch Folgendes hinzufügen. Derjenige, welcher die Schwierigkeit kennt, mit welcher im defibrinirten Menschenblute die rothen Blutkörperchen sich absetzen, wird eine Stase der rothen Blutkörper im lebenden Organismus a priori für etwas Unwahrscheinliches halten. Im lebenden Organismus aber treten Factoren in Kraft, die beim Experiment in vitro nicht in Betracht kommen. Unter diesen Factoren nennen wir vor allen die Reibung der Blutkörper an den Capillarwänden. Je langsamer der Strom, um so mehr wird sich diese Reibung geltend machen. Im Fieber wird höchst wahrscheinlich die Kreislaufgeschwindigkeit bedeutend verlangsamt sein. Der Umstand, dass der Blutdruck im Fieber nicht bedeutend herabgesetzt ist, spricht nicht direct gegen diese Auffassung. Denn für die Kreislaufgeschwindigkeit kommt es nicht auf den absoluten arteriellen Druck an, sondern auf die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem System. Wird diese Druckdifferenz durch Zunahme des venösen Druckes herabgesetzt — wie dies mit Leichtigkeit der Fall sein kann, wenn die Herzaction und die Athembewegungen ungenügend sind —, so wird sich diese Verlangsamung des Kreislaufes vor allem in den Stromgebieten geltend machen, wo normaler Weise der arterielle Blutdruck ein relativ niedriger ist, so zum Beispiel im Pfortaderkreislauf, im Lungenkreislauf und anderen. Dort wird auch am leichtesten die Stauung eintreten, wie wir sie experimentell beim Kaninchen nachweisen konnten, und wie uns auch das leichte Eintreten der hypostatischen Pneumonie bei langdauernden fieberhaften Krankheiten lehrt. Gelingt es unter solchen Umständen auf den Kreislauf derart einzuwirken, dass die Herzaction gekräftigt und der Blutdruck im venösen System herabgesetzt wird, so wird wiederum die Kreislaufgeschwin-

digkeit zunehmen und die Stase in den oben genannten Gebieten beseitigt werden.

Dieses wird nun durch das kalte Bad erreicht. Einerseits scheint das kalte Bad direct erregend auf Herz und Gefässe zu wirken, auf der andern Seite aber wird durch die infolge des kühlen Bades eintretende Vertiefung der Athembewegungen der Stase im venösen System entgegengewirkt, so dass wir auf diese Weise die Erklärung der Wirkung des kalten Bades deutlich vor uns hätten und begreifen würden, warum diese Wirkung nur durch die kühlen Bäder und nicht durch antipyretische Arzneimittel erzielt wird.

Der experimentelle Nachweis der erregenden Wirkung der kühlen Bäder auf Herz und Gefässe muss späteren Untersuchungen vorbehalten werden.

Zum Schlusse liegt mir die angenehme Pflicht ob, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Immermann, auf dessen Abtheilung vorliegende Beobachtungen gemacht wurden, sowie Herrn Privatdozent Dr. Jaquet für vielfache Belehrung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

XVI.

Aus dem Laboratorium der med. Klinik zu Strassburg (Prof. Naunyn).

Ueber den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänse) nach Pankreasexstirpation.

Von

Dr. W. Kausch,

I. Assistent der med. Klinik.

(Mit 1 Abbildung.)

Die Versuche, das Pankreas bei Säugethieren, speciell beim Hunde auszuschalten, sind sehr alt. Claude Bernard[1]) war der erste, der die Pankreasexstirpation bei Vögeln vornahm aus dem Grunde, weil ihm die Totalexstirpation beim Hunde nicht gelang, die Operation bei diesem ausserdem sehr blutig war. Die Thiere — Tauben und Enten — zeigten die bekannten Störungen der Verdauung und gingen nach 10—12 Tagen an Marasmus zu Grunde.

Zahlreiche Forscher prüften Claude Bernard's Untersuchungen nach, Colin und Bérard, Schiff, Hartsen[2]) und Andere; sie konnten Bernard's Befund nicht bestätigen, fanden vielmehr keinerlei Beeinflussung der Vögel durch Entfernung des Pankreas. Doch fand Hartsen eine Verminderung der Fettresorption.

Langendorff[3]) unterband bei Tauben die Pankreasgänge. Die Thiere zeigten danach gesteigerte Fresslust, gaben Amylaceen unverändert im Koth von sich, magerten rapid ab und starben am 6. bis 12. Tage, fast so schnell wie bei völliger Nahrungsentziehung. Gab man ihnen Zucker ein, so wurde die Gewichtsabnahme aufgehalten, die Thiere blieben länger am Leben. Langendorff hebt dann noch besonders hervor, dass Diabetes nie beobachtet wurde, selbst nach Zuckerzufuhr nicht. Das Pankreas zeigte bei der Section

---

1) Mémoire sur le Pankreas. p. 533.

2) Sämmtlich citirt bei Langendorff. S. 20 u. 21.

3) Versuche über Pankreas-Verdauung der Vögel. Archiv f. Anat. u. Phys. 1879. S. 1–35.

starke Bindegewebsvermehrung mit Schwund der Drüsensubstanz. Die Leber aller darauf untersuchten Thiere (6) war glykogenfrei; indess legt Langendorff hierauf wenig Gewicht, weil die meisten Thiere sich im Zustande der Inanition befanden, überdies bei normalen Tauben am Tage nach einfacher Oeffnung und Schliessung der Bauchhöhle dasselbe beobachtet wurde.

Nach der Entdeckung des Pankreasdiabetes bei den Säugethieren durch Mering und Minkowski hat letzterer auch Vögeln das Pankreas exstirpirt.[1]) 3 Tauben starben 3—4 Tage nach der Operation, wahrscheinlich infolge von Darmunterbindung, 2 Enten blieben leben und wurden am 7. resp. 18. Tage getödtet. Sie zeigten die gewöhnliche Störung der Verdauung; Zuckerausscheidung durch den Urin trat bei keinem der 5 Thiere auf, bei den Enten selbst nicht nach Einfuhr grosser Mengen von Amylaceen und nach 15 g Rohr- oder Traubenzucker. Der Zuckergehalt des Blutes wurde bei der einen Ente am 18. Tage untersucht und normal befunden (0,136 Proc.). Zugleich stellte Minkowski fest, dass die Glykogenablagerung in der Leber der andern Ente nicht gestört war.[2])

Langendorff[3]) bestätigte das Ausbleiben des Diabetes nach Pankreasexstirpation bei Tauben, fand hingegen bei einem entpankreasten Habicht eine ziemlich starke Glykosurie.

Weintraud[4]) hat infolge dieses anscheinend verschiedenen Verhaltens der Enten und Tauben einerseits, Säugethiere und Raubvögel andererseits weitere Versuche über Pankreasexstirpation bei Vögeln angestellt. Er operirte 19 Enten. Bei 9 nahm er allein das Pankreas heraus, es trat einmal Zuckerausscheidung auf, 0,71 g, am Tage nach der Operation starb das Thier.

7 Mal wurde die Duodenalschlinge mit entfernt, es trat in 2 Fällen Glykosurie auf: das eine Thier starb am 2. Tage, nachdem es 3,3 g Glykose ausgeschieden hatte; das andere, dem ausserdem die Milz exstirpirt war, lebte 19 Tage, es hatte täglich bis 0,84 g Zucker im Urin.

Ein Mal sah Weintraud Glykosurie nach Entfernung des Pankreas und der beiden Blinddärme auftreten, das Thier lebte 3 Tage, sonderte am 1. 4,64, am 2. 1,15 g, am 3. Spuren Glykose ab. Je ein Mal nahm Weintraud Pankreas mit Milz und Pankreas mit Blind-

---

1) Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 94.

2) l. c. S. 164.

3) Erwähnt bei Minkowski. S. 94.

4) Ueber den Pankreas-Diabetes der Vögel. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 303.

därmen heraus ohne resultirende Zuckerausscheidung. Alleinige Entfernung von Duodenum, Blinddarm oder Milz rief nie Glykosurie hervor.

Also waren im Ganzen 4 Versuche positiv, 15 negativ. Auch nach Eingabe von Rohr- und Traubenzucker vermochte Weintraud keinen Unterschied im Verhalten normaler und 2 pankreasloser Enten zu finden; sie schieden alle auf Rohrzucker leicht, auf mässige Mengen Traubenzucker keinen Zucker aus.

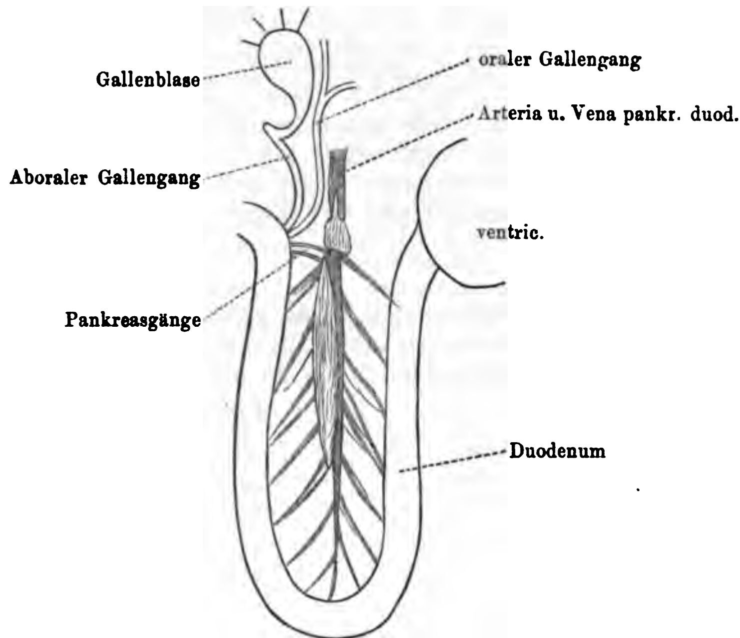
Weintraud bestimmte dann den Zuckergehalt des Blutes normaler Enten in 11 Versuchen als 0,124—0,198 Proc., dann den von 3 entpankreasten als 0,11; 0,132; 0,201 Proc. Den letzten, etwas hohen Werth sucht Weintraud durch Blutverlust bei der Operation zu erklären.

Im Gegensatz zu den Enten trat bei Raubvögeln fast regelmässig nach der Pankreasexstirpation Zucker im Urin auf: bei einem Falken, der 10 Tage lebte, täglich bis 0,21 g, bei 2 Bussarden, die je 4 Tage lebten, täglich bis 0,41 resp. 0,19. Von 2 Raben, welche die Operation 3 resp. 4 Tage überlebten, schied der eine täglich wenig, der andere keinen Zucker aus.

Weintraud nimmt auf Grund seiner Versuche auch für die Vögel einen Zusammenhang des Pankreas mit dem Zuckerhaushalt an, doch meint er, dass bei manchen auch anderen Organen, vielleicht allen Geweben, in dieser Beziehung dieselbe Function zukommt.

Ich nahm diese Versuche an Vögeln auf in der Absicht, später das Verhalten derselben zu beobachten, wenn ausserdem die Leber ausgeschaltet ist.

Das Pankreas liegt bei den Enten und Gänsen in der Duodenalschlinge, welche, der Bauchwand anliegend, mit ihren beiden Schenkeln in einer Frontalebene in das Becken hinabhängt. Zwischen den Schenkeln der Schlinge ist ein Peritonealblatt ausgespannt, in dem die Arteria und Vena pankreatico-duodenalis verläuft; dasselbe geht oralwärts direct in ein zwischen Leberhilus, Gallenblase und Magen ausgespanntes Ligament über, in dem sich Gallen- und Pankreasgänge, Pfortader und Leberarterie befinden; ich möchte letzteres Lig. gastro-hepatico-duodenale nennen, ersteres Duodenalmesenterium. Auf beiden Seiten dieses letzteren liegt das Pankreas, aus 2 vollständig getrennten Stücken bestehend. Ein Nebenpankreas kommt sehr selten vor; nur ein Mal wurde bei einer Ente ein linsengrosses gefunden in dem Peritonealblatt, welches regelmässig das Duodenalmesenterium mit einem Blinddarm verbindet.



Vogelpankreas, ventrale Ansicht.

Die beiden Pankreasstücke sind langgestreckt und schmal, laufen spindelförmig nach beiden Enden zu; das ventral vom Duodenalmesenterium gelegene ist kürzer und schmäler, dreikantig, von seinem oralen Pole verläuft ein Ausführungsgang direct senkrecht zum Darm, kurz vor dem Gallengang in ihn mündend. Das ventrale Pankreasstück liegt überall ½—1 cm von den grossen Pankreatico-duodenal-Gefässen entfernt, durch eine zu- und abführende Gefässe enthaltende Mesenteriallamelle, verbunden mit dem Mesenterium des Duodenum.

Das grössere Stück liegt dorsalwärts, in seinem aboralen Theil mit dem Duodenalmesenterium verbunden, wie das ventrale Stück und demnach auch frei. Allmählich rückt es der Vena pancr. duod. näher, kommt etwa in seiner Mitte mit ihr in Berührung und umgiebt sie schliesslich, fest der Wand aufsitzend, von 3 Seiten. Dabei tritt dies Pankreasstück an seinem oralen Pole mit einem beträchtlichen Theil durch das Duodenalmesenterium hindurch auf dessen ventrale Seite, in einer Höhe, in der das kürzere, ventrale Stück bereits aufgehört hat; es bleibt stets von diesem getrennt. Von hier aus verläuft ein zweiter Ausführungsgang, parallel dem obigen und dicht neben ihm, zum Darm. Hier scheint dann dies grössere Pan-

kreasstück etwas stumpf zu enden; es verläuft indess, wie genauere Beobachtung ergiebt, von hier aus ein spitz zulaufender, schmaler Zipfel, der sich ziemlich scharf auf das scheinbare Pankreasende aufsetzt, noch etwa 1 cm weiter oralwärts, dicht ventral den Gefässen anliegend, ungefähr bis zu der Stelle, wo sich die Vena pankr. duod. mit anderen grossen Darmvenen zur Pfortader vereinigt. Die Länge des Duodenum vom Austritt aus dem Magen bis zur Mündung der Gallengänge beträgt bei Enten 25—40 cm, bei Gänsen oft etwas weniger.

Bei beiden Thierspecies sind 2 Gallengänge vorhanden, die einander berührend hintereinander in den Darm münden. Der dem Magen näher gelegene tritt sofort im Bogen an die Duodenalgefässe, auf denen hier meist noch jener schmale Pankreaszipfel liegt; er tritt dann zum Leberhilus und theilt sich in 2 Gänge, die direct zum rechten resp. linken Leberlappen verlaufen. Der aborale Gang zieht zur Gallenblase, von dieser aus lässt sich kein grösserer Gang zur Leber verfolgen, vielmehr treten zahlreiche kleine Gänge direct aus dem Leberlappen in die Wand der Gallenblase.

Die Exstirpation des Pankreas.

Die Methode der Pankreasexstirpation bei Vögeln hat Minkowski[1]) kurz beschrieben. Das vollständige Abpräpariren der proximalen Theile des Organs von der Vene ist schwierig, wie dies auch Weintraud[2]) angiebt, wenn nicht unmöglich. Die Entfernung jenes oben beschriebenen Pankreaszipfels, der sich auf das proximale Ende aufsetzt, ist nach meinen Erfahrungen nicht ausführbar, ohne die Art. und Ven. pankr. duod. mitzunehmen. Negativer makroskopischer Befund in dem resultirenden Narbengewebe beweist nichts, mikroskopischer auch nur dann, wenn die ganze in Betracht kommende Gegend in Serienschnitte zerlegt würde.

Wie Weintraud wurde auch ich durch Verletzung der Gefässe in einigen Fällen zur Herausnahme des Duodenum gezwungen. Aus später zu besprechenden Gründen wurde weiterhin stets Pankreas und Duodenum exstirpirt. Da ich diese Operation nirgends genauer beschrieben finde, lasse ich die Methode, die ich für die zweckmässigste halte, folgen.

Die am Bauche gerupfte Ente wird mit dem Rücken nach unten auf das Operationsbrett aufgebunden. Narkose findet nicht statt; nur bei

1) l. c. S. 93.
2) l. c. S. 305.

dem Bauchschnitt, resp. Naht, ferner bei der Unterbindung des Pankreasstumpfes zuckt das Thier gelegentlich, sonst bleibt es während der ganzen Operation durchaus ruhig. Die Instrumente, Fäden, Tupfer werden kurz zuvor ausgekocht, Sublimat wird nur bis zur Eröffnung des Peritoneums verwandt, danach sterile physiologische Kochsalzlösung.

Der Leib wird durch einen langen Medianschnitt, der vom unteren Sternalende bis in die Gegend des Beckengürtels reicht, eröffnet, und zwar wird zunächst die Haut bis auf die Muskulatur durchtrennt, dann letztere mit dem Peritoneum. Dabei erfolgt meist nur eine minimale Blutung, die auf Compression steht. Es ist zweckmässig, das dünne, die Leber vom Darm trennende Peritonealblatt zu erhalten, da dasselbe bei den folgenden Manipulationen das Organ schützt und nach oben zurückhält. Dann wird die Duodenalschlinge mit dem Pankreas aus der Wunde herausgezogen, der absteigende Schenkel des Duodenum stark empor und nach rechts und oben gezogen, und das aus dem Magen tretende Stück vom letzteren bis möglichst zum Grunde frei präparirt. Der Magen kann zu diesem Zwecke mittelst eines scharfen Hakens nach links gezogen und rotirt werden. Es werden zwei grössere Venae gastro-duodenales und eine Arterie doppelt unterbunden und durchtrennt, ausserdem ein kleineres Gefäss, welches fast regelmässig von einem Blinddarm kommt, der hier mit dem Duodenum zusammenhängt. Die grossen Duodenalgefässe bleiben unberührt.

Alsdann wird die Duodenalschlinge zurückgeschlagen in ihre ursprüngliche Richtung und stark analwärts gezogen, am besten zu diesem Zwecke der Magen mit einem scharfen Haken in demselben Sinne. Man geht nun in der Gegend der in den Darm mündenden Pankreas- und Gallengänge ein, die bei mageren Thieren leicht, bei fetten oft schwer zu finden sind. Die Pankreasgänge werden zusammen unterbunden und durchschnitten, dann folgt man dem oralen Gallengang nach der Leber zu, präparirt ihn stumpf von den Duodenalgefässen ab und gelangt so bis zum Anfang der Vena portarum, wo man jenen Pankreaszipfel enden sieht. Hier legt man Ligaturen und schneidet zwischen denselben durch. Dann klemmt man das Magenende des Duodenums dicht am Magen, das Darmende gerade an der Gallengangmündung zu — ich that es mittelst eines Gazestreifens —, durchtrennt das Duodenum etwa 1 cm hiervon entfernt. Damit ist das Duodenum mit dem Pankreas vollkommen abgelöst. Die beiden Darmenden werden durch 20—30 Nadeln vereinigt, die bis auf die letzten innen geknotet werden, so dass Serosa auf Serosa liegt. Eine zweite Staffel wird nur selten nothwendig, wenn die letzten aussen geknoteten Nadeln nicht sicher zu schliessen scheinen. Die vernähte Darmstelle wird versenkt, erst das Peritoneum, dann die Bauchhaut durch fortlaufende Naht geschlossen.

Die Operation dauert $^3/_4$—1 Stunde, wovon die Anlegung der Darmnaht, die bei dem dünnen, engen Darm sehr sorgfältig geschehen muss, den grösseren Theil in Anspruch nimmt. In den normal verlaufenden Fällen erfolgt überhaupt kein Blutverlust; die proximale Ligatur bei der Unterbindung der Pankreatico-duodenal-Gefässe neigt sehr zum Abgleiten — wohl infolge der zu stark pulsirenden Arterie —, weshalb hier meist zwei Fäden hintereinander gelegt wurden.

Das Allgemein-Verhalten der Thiere nach der Pankreasexstirpation.

Die Thiere sind durchaus munter, wenn die Operation gut verlief, keine erhebliche Blutung erfolgte; sie laufen sofort herum, stellen sich regelmässig, kurz nachdem sie freigelassen, hin und schlagen mit den Flügeln, lassen sich nicht fangen u. s. w. wie normale Thiere.

Es soll hier bemerkt werden, dass im Folgenden überall unter Pankreas-Exstirpation, wo nichts anderes angegeben ist, die Exstirpation von Pankreas und Duodenum zu verstehen ist.

Die Thiere hungerten anfangs 24 Stunden vor der Operation, später wurden sie direct vom Hofe genommen und aufgebunden. Bei 24stündigem Hungern wird der Darm der Vögel doch nicht leer, während längeres Hungern zu sehr schwächen würde; ausserdem hat erfahrungsgemäss der Füllungszustand des Darmtractus keinen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Operation und auf die Heilung der Darmnaht.

Die meisten Thiere wurden zunächst nach der Operation in den Käfig gesetzt und erhielten in den ersten 24 Stunden nur Wasser, von dem sie reichlich zu sich nahmen. Viele erbrachen am folgenden Tage mehrmals. Nach 24 Stunden wurden sie, gewöhnlich nach einer Blutentziehung, freigelassen, um von Zeit zu Zeit wieder einmal zur Urinuntersuchung eingesetzt zu werden. Eine Anzahl blieb zu weiteren Beobachtungen länger im Käfig.

Die frei herumlaufenden Thiere frassen sehr viel, evident mehr und gieriger als normale, mit Vorliebe Fleisch, weniger Brod, Gerste, Mais u. s. w. Auch im Käfig verhielten sie sich oft ebenso, z. B. frass eine Ente von 1800 g Gewicht täglich 300 g Fleisch, ausserdem noch Kohlehydrate, die diesem beigemengt wurden. Die eingesperrten Thiere frassen indess häufig schlecht, so dass ihnen die Nahrung sogar eingestopft resp. eingegossen werden musste.

Nicht so deutlich erschien der Durst vermehrt. Auch normale Enten und Gänse plätschern oft wohl den halben Tag mit dem Schnabel im vorgesetzten Wasser herum, von dem sie auch reichlich saufen. Die Urinmenge, die den sichersten Schluss über das aufgenommene Flüssigkeitsquantum erlaubt, ist meist gesteigert. Stark vermehrt war stets der Durst bei Zuckereingabe.

Die Thiere nahmen trotz reichlicher Nahrungseinnahme vom Tage der Operation an meist ständig an Gewicht ab, seltener blieben sie kurze Zeit gleich oder nahmen bei zweckmässiger Diät sogar zu. Die Abnahme betrug bei Enten pro Tag bis 100 g, im Ganzen von 1800 bis auf 950 g. Die Abmagerung, besonders der Fettschwund, wird schliesslich enorm.

Auch sonst zeichneten sich die Thiere vor nicht operirten aus: sie putzten sich schlechter, ihre Federn starrten oft von Schmutz, wurden struppig, während normale Thiere, auch ohne besonders viel Wasser zur Verfügung zu haben, häufig ihre Federn putzen und rein herumlaufen. Ferner wurde die Haut allmählich schlaff und atrophisch, die Federn sassen erheblich lockerer, fielen bereits bei leichtem Zupfen, zum Theil spontan aus.

Mit zunehmender Abmagerung wurden die Thiere dann schwächer, liefen stärker watschelnd, liessen den Bauch tiefer herabhängen, blieben im schnellen Laufen hinter den gesunden zurück. Sehr charakteristisch ist Folgendes: Enten und Gänse stellen sich bekanntlich von Zeit zu Zeit hin, recken den Körper und Kopf hoch empor und schlagen mehrmals weit aus mit den Flügeln. Entpankreaste Thiere schwanken dabei, fallen nach vorne oder hinten, ohne indess umzufallen, auch wenn sie sonst nicht merklich schwach sind.

Schliesslich starben alle, oft ganz plötzlich, nachdem sie eben noch gefressen und gesoffen hatten. Krämpfe oder Coma wurden nie beobachtet.

Die längste Lebensdauer nach der Operation betrug 50 Tage.

Viele Thiere starben in den ersten Tagen (1.—3.) nach der Operation. Bei den meisten wurde makroskopisch keine Todesursache gefunden, bei andern folgende:

1. Nekrose des rechten Leberlappens, ziemlich häufig, dabei bald dicke weisse oder gelbe peritonitische Auflagerungen auf demselben, bald bräunliches Exsudat, zuweilen stinkend. Kleine nekrotische Stellen im rechten Leberlappen waren ganz gewöhnlich vorhanden, besonders an seinem scharfen Rande. Ein Mal war der linke Leberlappen nekrotisch.

2. Pfortaderthrombose.

3. Allgemeine Peritonitis, selten. Ein Mal ausgegangen von nicht schliessender Darmnaht, sonst ohne Ursache.

Bei weitem die meisten Thiere endeten in Folge weiterer Eingriffe, besonders Leberexstirpation. Ueber diese Versuche wird in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Bei der Section zeigte sich, dass das Fett um so stärker abnahm, je länger das Thier die Operation überlebte; bereits nach 14 Tagen war es meist, das subcutane wie das subperitoneale, vollkommen verschwunden. An den inneren Organen war ausser erheblicher Verkleinerung der Leber nichts Besonderes zu bemerken: Das Lebergewicht der Enten sank bis auf 15,0 g, während das der normalen 30—60 g beträgt; sie war sehr dunkel, hart. Die genauere mikro-

skopische Untersuchung der Leber und anderen Organe wird später folgen.

Die Darmnaht heilte ausserordentlich schnell; nach 8 Tagen waren die Fäden meist nach Innen abgestossen, man erkannte die Nahtstelle nur mit Mühe, später überhaupt nicht mehr. Es entstand niemals eine Stenose. Pankreasreste wurden nie gefunden.

Der Blutzucker nach der Pankreasexstirpation.

Es erschien zunächst nothwendig, den Zuckergehalt des Blutes normaler Enten und Gänse festzustellen. Ferner kam es darauf an, denselben bei verschiedener Diät, im Hungerzustand, schliesslich auch den von solchen Thieren zu kennen, die aus verschiedenen Ursachen elend, auch moribund waren; letzteres hauptsächlich wegen der später auszuführenden Leberexstirpation. Es musste von vorn herein hier dem Einwand begegnet werden, dass die Abnahme des Blutzuckers bedingt sei durch den elenden Allgemeinzustand des Thieres.

Die Thiere wurden, ohne dass es zu irgend erheblichem Sträuben kam, mit dem Rücken nach unten auf das Operationsbrett geschnallt, der eine Flügel stark abducirt und seine Arterie am Humerus freigelegt. Das proximale Ende wurde mittelst des scharfen Hakens fixirt, so spritzte das Blut direct aus der Ader in das untergehaltene Gefäss. Dies Verfahren ist bei engen Arterien der Einlegung einer Canüle bei Weitem vorzuziehen: es ist leichter und weniger zeitraubend, man verliert dabei kein überflüssiges Blut, man kann auf diese Weise mit Leichtigkeit bis 7 mal und wohl noch öfter aus derselben Arterie Blut entnehmen. Nächst der Flügelarterie zeigte sich die Carotis als die zweckmässigste zur Blutentziehung.

Es wurden in der Regel 10—15 ccm Blut entnommen, anfangs mehr, später stellte sich heraus, dass dieses Quantum meist genügt.

Die Zuckerbestimmung wurde nach der von Abeles[1]) angegebenen Methode ausgeführt, die sich ausgezeichnet bewährte.

Zur Titrirung wurden in der Regel 3 ccm Fehling'sche Lösung genommen, gelegentlich auch 2 oder 1. Für den Fall, dass das enteiweisste Blut nicht zur Beendigung der Titrirung ausreichte, wurde dieselbe mit bereitgehaltener, bestimmter Zuckerlösung (von etwa 0,1 Proc.) fortgesetzt. In den bei Weitem meisten Fällen gelang es, unter anfangs tropfenweise erfolgendem Zusetzen der Flüssigkeit, eine scharfe Endreaction zu erreichen, indem das rothe Kupferoxydul sich gut absetzte und die Flüssigkeit darüber farblos wurde; zuweilen fiel plötzlich eine trübe gelbe oder gar grüne Masse aus, die ein genaues Resultat verhinderte. Ich habe solche Fälle fortgelassen.

Mit dem enteiweissten Blut normaler Vögel wurde öfters die Osazonprobe angestellt, die stets einen ziemlich reichlichen Nieder-

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XV. S. 435.

schlag von Krystallen ergab, welche unter dem Mikroskop das Aussehen von Glycosazon hatten. Schmelzpunktbestimmungen wurden bisher mangels genügender Menge noch nicht ausgeführt. Im Sacharimeter wurde bald Drehung 0, bald Spur Rechtsdrehung gefunden, doch fiel letztere noch in die Fehlergrenzen des benutzten Apparates. Auch die Gährfähigkeit durch Sacharomyces apiculatus wurde mehrfach nachgewiesen.

Tabelle I.

a) Normale Enten.

Nr.	Datum	Gewicht	Blutzucker	Hungertag	Gewicht	Blutzucker	Bemerkungen
1	7./1. 95.	—	0,18	—	—	—	
2	8./1. 95.	2100	0,16	—	—	—	Fett.
3	1./12. 94.	—	0,16	—	—	—	
4	29./5. 94.	—	0,16	—	—	—	
5	6./10. 94.	1800	0,15	—	—	—	
6	6./2. 96.	2500	0,15	—	—	—	Fett.
7	19./5. 94.	—	0,14	—	—	—	
8	25./5. 94.	—	0,14	—	—	—	
9	6./6. 94.	—	0,14	—	—	—	
10	18./11. 94.	—	0,14	—	—	—	Mager.
11	9./3. 95.	1400	0,14	—	—	—	
12	28./10. 95.	2400	0,13	—	—	—	
13	11./11. 95.	2100	0,13	—	—	—	Fett.
14	3./4. 95.	—	0,12	—	—	—	

b) Hungerenten.

Nr.	Datum	Gewicht	Blutzucker	Hungertag	Gewicht	Blutzucker	Bemerkungen
1	29./5. 94.	—	0,16	1	—	0,13	
2	6./6. 94.	—	0,14	1	—	0,15	
3	8./1. 95.	2100	0,16	3	2000	0,14	
4	6./10. 94.	1800	0,15	3	1650	0,15	Fett.
5	9./3. 95.	1400	0,14	3	1300	0,11	

c) Kranke Enten.

Nr.	Datum	Gewicht	Blutzucker	Hungertag	Gewicht	Blutzucker	Bemerkungen
1	7./4. 95.	—	0,15	—	—	—	Infectionskrankheit, Tod nach 8 Tagen.
2	2./2. 95.	—	0,14	—	—	—	Mastdarm 2 Tage zu, elend, Tod danach.
3	1./11. 95.	700	0,14	—	—	—	Prolapsus ani seit lange, elend, Tod am Tage danach.
4	19./10. 94.	—	0,14	—	—	—	Peritonitis exsudativa, spontan, Tod 1 Monat danach.
5	6./1. 96.	900	0,13	—	—	—	Anus praeternaturalis am 17. December 95, Gew. 1300. Thier elend, Tod nach 2 Tagen.

d) Normale Gänse.

Nr.	Datum	Gewicht	Blutzucker	Hungertag	Gewicht	Blutzucker	Bemerkungen
1	3./11. 94.	—	0,16	—	—	—	
2	27./10. 94.	—	0,15	—	—	—	
3	10./11. 94.	—	0,15	—	—	—	
4	29./10. 94.	—	0,13	—	—	—	
5	3./11. 94.	3600	0,12	—	—	—	
6	22./10. 94.		0,12	—	—	—	

Es ergiebt sich aus obiger Tabelle Folgendes:

1. Der Zuckergehalt des arteriellen Blutes normaler Enten ist ausserordentlich constant; derselbe schwankt zwischen 0,12 und 0,18 Proc., beträgt im Durchschnitt 0,14 — 0,15. Bei den Gänsen, von denen eine geringere Anzahl untersucht wurde, scheint derselbe sich ebenso zu verhalten.

Der Ernährungszustand übt keinen Einfluss auf den Blutzucker aus, auch die Ernährungsweise wirkt nicht merklich auf ihn ein, wenigstens wurde bei 7 tägiger Fütterung mit Fleisch einerseits, mit Gerste andererseits keine deutliche Differenz gefunden.

Der Gehalt des Blutes an Zucker ist demnach bei diesen Vögeln — wie das übrigens längst bekannt war — entschieden höher als bei Säugethieren (Mensch, Hund u. s. w.).

2. Hunger bis zu 3 × 24 Stunden vermag den Zuckergehalt des Blutes normaler Thiere nicht irgend beträchtlich herabzusetzen. Zum Hungern wurden dieselben in Käfige gesetzt, erhielten nur Wasser in unbeschränkter Menge.

3. Bei krankhaften Affectionen verschiedener Art, welche die Thiere in den denkbar elendesten Zustand versetzen und zum Tode führen, ist der Blutzucker nicht deutlich gegenüber der Norm geändert.

Gehen wir nun zum Zuckergehalt des Blutes entpankreaster Thiere über! Zunächst wurden solche Enten untersucht, denen das Pankreas allein exstirpirt war, deren Duodenum erhalten blieb.

Tabelle II. Entpankreaste Enten (Duodenum erhalten).

* Die in diesen Rubriken eingeklammerten Zahlen bezeichnen die Anzahl der Tage der Operation.

Nummer	Datum d. Operation	Gewicht	Blutzucker in Proc.				Tod nach Tagen	Gewicht	Bemerkungen
			n.2 St. 1	2*	3*	4*			
1	20./6. 94.	2000	0,18	0,25 (3)*	0,17 (7)	0,15 (87)	97	1500 mager	Leberexstirpation.
2	19./6. 94.	—	0,23	0,12 (7)	—	—	lebt	mager	
3	20./6. 94.	—	0,19	—	—	—	87	mager	Tod bei Aufbinden zur Blutentnahme.
4	25./6. 94.	—	0,16	0,15 (8)	—	—	82	mager	Keine Ursache.
5	15./9. 94.	—	0,15	0,15 (133)	—	—	222	1400	Glykogenversuch, Ablagerung!
6	1./12. 94.	—	0,14	0,15 (8)	—	—	29	mager	Keine Ursache.
7	18./10. 94.	—	0,14	0,13 (30)	—	—	65	mager	Keine Ursache.

Nur in 2 von diesen 7 Versuchen wurde eine deutliche Vermehrung gefunden: der Werth 0,19 kann nicht sicher als pathologisch gelten; die Zahlen 0,25 und 0,23 zeigen hingegen zweifellos eine gewisse Erhöhung des Zuckers im Blute an. In ersterem Falle kam

es sogar zu vorübergehender Zuckerausscheidung; in den 24 Stunden, innerhalb deren dieser Blutzuckerwerth beobachtet wurde, sonderte die Ente 60 ccm Urin, dem wenig Koth beigemengt war, ab mit einem Zuckergehalt von 0,15 g (übereinstimmendes Resultat von Polarisation und Titrirung). Die Excremente der vorhergehenden und folgenden Tage waren zuckerfrei.

Der Zuckergehalt des Blutes sank in beiden Fällen bald zur Norm.

Das Ergebniss war im Ganzen ein solches, wie es nach den Untersuchungen von Minkowski und Weintraud nicht anders zu erwarten war.

Auffallenderweise zeigten einige Enten, denen infolge Anreissens der Duodenalgefässe mit dem Pankreas die Duodenalschlinge exstirpirt werden musste — das Duodenum wäre sonst gangränös geworden —, eine sehr starke Vermehrung des Zuckers im Blute. Aus diesem Grunde wurde die Operation in Zukunft stets in dieser Weise ausgeführt. Ich lasse diese Fälle, geordnet nach der Höhe des Zuckergehaltes, folgen.

Vor der Operation wurde nur anfangs einigen Thieren Blut entzogen, später nicht mehr, um die Thiere zu schonen. Bei der Constanz des Zuckergehaltes des Blutes erscheint es auch nicht nothwendig. Ueberhaupt erlaubt die Grösse der Thiere, zumal der Enten nicht, die Blutentziehungen so häufig vorzunehmen, als dies zur Aufstellung von genauen Curven über das Verhalten des Blutzuckers wünschenswerth wäre. Die Thiere würden zu schwach werden, ferner könnte auch der Zuckergehalt des restirenden Blutes durch zu starken Blutverlust beeinflusst werden. Regelmässig wurde etwa 24 Stunden nach der Operation Blut entnommen.

Tabelle III. Entpankreaste Enten (inclusive Duodenum).

Anm.: Die eingeklammerten Zahlen hinter Blutzuckerwerthen bezeichnen die Anzahl Tage nach der Operation.

Ein Stern bei dem Blutzuckerwerth bedeutet, dass bei diesem Zuckerausscheidung erfolgte.

Nummer	Datum d. Operation	Gewicht	Blutzucker 24 St. nach d. Operat.			Tod nach Tagen	Gewicht	Bemerkungen
1	25./7. 95.	1800	0,71	0,3 (4)	0,3 (7)	7	1250	Glukose-Glykogen-Versuch. Kein Ansatz.
2	14./6. 95.	1500	0,70	—	—	1	—	Nekrose des r. Leberlappens. Blutverlust bei Operation.
3	14./6. 94.	—	0,64	—	—	2	—	Keine Todesursache, Leber etwas weich.
4	25./4. 95.	2000	0,50	0,55 (8)	0,64 (9)	9	1300	Glukose-Glykogen-Versuch. Kein Ansatz. 3,8 Proc. Zucker im Blut!
5	31./1. 95.	—	0,56	—	—	1	—	Leberexstirpation.
6	29./1. 95.	—	0,55*	—	—	1	—	Leberexstirpation.

Nummer	Datum d. Operation	Gewicht	Blutzuck. 24 St. nach d. Operat.						Tod nach Tagen	Gewicht	Bemerkungen
7	8./5. 95.	1600	0,55	—	—	—	—	—	2	—	Nekrose des r. Leberlappens, jauch. Peritonitis.
8	7./12. 94.	2200	0,53	—	—	—	—	—	2	—	Spitze des l. Leberlappens nekrotisch.
9	7./6. 95.	1500	0,52	0,43 (4)	—	—	—	—	4	1300	Nekrose des r. Leberlappens.
10	13./12. 94.	—	0,51	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
11	16./7. 95.	2000	0,50	0,41 (7)	—	—	—	—	12	1500	Keine Ursache.
12	15./1. 95.	—	0,50	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
13	22./1. 95.	—	0,49	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
14	27./9. 94.	—	0,48	—	—	—	—	—	2	—	Leberexstirpation.
15	22./11. 95.	2350	0,46*	0,48 (7)	—	—	—	—	9	1900	Tod durch Meteorismus nach Darmunterbindung.
16	10./12. 95.	2450	0,47	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
17	20./6. 94.	—	0,45	—	—	—	—	—	1	—	Keine Ursache.
18	26./11. 95.	2400	0,43	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
19	10./7. 95.	1750	0,42	—	—	—	—	—	6	1450	Periton. Abscess zwischen r. Leberlap. u. Darm. Bei Op. Gallengänge abgerissen, eingenäht, 45 ccm Darm heraus.
20	4./7. 95.	1850	0,42*	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
21	24./1. 95.	—	0,41	—	—	—	—	—	1	—	Nekrose des r. Leberlappens.
22	18./6. 95.	2500	0,41	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
23	20./11. 94.	—	0,40	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
24	24./7. 95.	—	0,39	—	—	—	—	—	2	—	Nekrose des r. Leberlappens.
25	12./2. 96.	1850	0,38*	—	—	—	—	—	5	1850	Nekrose des r. Leberlappens.
26	27./4. 95.	1800	0,27	0,38 (3)	—	—	—	—	3	1350	Diff. Peritonitis. Hungert andauernd.
27	26./7. 95.	1900	0,37	0,32 (5)	—	—	—	—	8	1700	Keine Ursache.
28	21./11. 94.	—	0,37	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
29	11./10. 94.	1500	0,35	0,20 (4)	0,34 (9)	0,21 (14)	0,21 (22)	0,20 (40)	50	789	Keine Urs. Kein Fett.
30	22./4. 95.	1500	0,35	—	—	—	—	—	1	—	Getödtet, kein Glykogen in Leber.
31	7./2. 96.	2800	0,35	—	—	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
32	2./7. 95.	1600	0,35*	—	—	—	—	—	2	—	Leberexstirpation.
33	17./1. 96.	2200	0,35	—	—	—	—	—	3	—	Keine Ursache.
34	15./7. 95.	2100	0,34	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
35	10./4. 95.	1750	0,33	—	—	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
36	17./10. 94.	—	0,33*	0,32 (1)	0,32 (2)	0,25 (3)	0,25 (10)	—	12	—	Keine Ursache.
37	12./11. 94.	2150	n. 12 St. 0,33	—	—	—	—	—	1	—	Getödtet, auf Glykogen untersucht.
38	17./12. 94.	—	0,33	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
39	21./2. 96.	2190	0,33	0,16 (8)	0,13 (11)	0,14 (14)	0,17 (17)	0,15 (21)	lebt	—	Diätetische Versuche.
40	17./10. 94.	—	0,32	—	—	—	—	—	1	—	Leberunterbindung.
41	20./6. 95.	1400	0,31	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
42	5./4. 95.	1650	0,21	0,31 (3)	—	—	—	—	3	1500	Nekrose des r. Leberlappens, jauch. Peritonitis.

Nummer	Datum d. Operation	Gewicht	Blutzuck. 12 St. nach d. Operat.				Tod nach Tagen	Gewicht	Bemerkungen
43	31./5. 95.	1900	0,3	—	—	—	7	1500	Nekrose des r. Leberlappens, jauch. Peritonitis.
44	6./3. 95.	—	0,3	—	—	—	2	—	Getödtet, Glykogenversuch.
45	7./6. 95.	2050	0,3	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
46	17./1. 95.	—	0,3	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
47	28./10. 95.	2450	0,3	—	—	—	1	2200	Getödtet, Glykogenversuch.
48	16./12. 95.	2850	0,25	0,3 (21)	—	—	23	1750	Keine Ursache. Gerstenfütterung.
49	10./5. 95.	1400	0,21	0,30 (8)	—	—	11	1000	Lävulose-Glykogenvers.
50	5./7. 95.	2150	0,29	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
51	25./2. 95.	—	0,27	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
52	14./5. 95.	1700	0,25	0,20 (6)	—	—	16	900	Keine Ursache. Bei Operation chylös. Ascites gefunden.
53	20./12. 94.	—	0,25	—	—	—	1	—	Nekrose des unt. Theiles des r. Leberlappens.
54	24./12. 94.	—	0,25	—	—	—	1	—	Keine Ursache.
55	10./6. 95.	—	0,25	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
56	6./5. 95.	1600	0,24	0,25 (11)	—	—	14	1000	Lävulose-Glykogenversuch.
57	6./7. 95.	1525	0,24	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
58	18./7. 95.	2000	0,24	0,21 (8)	—	—	11	1400	Glykose-Glykogen-Ansatz.
59	8./6. 95.	1380	0,14	0,24 (18)	—	—	21	1000	Glykose-Glykogen-Versuch. Kein Ansatz.
60	31./5. 95.	1750	0,23	—	—	—	10	1250	Lävulose-Glykogenversuch.
61	25./11. 95.	2750	0,23	—	—	—	2	2500	Keine Ursache.
62	11./3. 95.	1800	0,22	0,15 (4)	0,15 (8)	0,18 (40)	43	950	Glykogenversuch, kein Ansatz.
63	16./4. 95.	1600	0,21	—	—	—	4	—	Keine Ursache.
64	23./11. 94.	—	0,21	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
65	14./5. 95.	1850	0,21	—	—	—	2	—	Peritonitis exsudativa.
66	14./5. 95.	1450	0,21	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
67	3./7. 95.	1900	0,21	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
68	9./4. 95.	1500	0,20	0,21 (14)	—	—	15	1100	Keine Ursache.
69	23./4. 95.	1500	0,16	0,20 (17)	0,19 (20)	—	20	750	Glykogenversuch, keine Ablagerung.
70	21./6. 95.	1370	0,20	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
71	25./6. 94.	—	0,20	0,10 (2)	—	—	2	—	Keine Ursache.
72	25./6. 94.	—	0,20	—	—	—	1	—	Pfortaderthrombose.
73	11./12. 94.	—	0,20	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
74	21./2. 95.	1750	0,20	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
75	1./3. 95.	—	0,20	0,18 (3)	—	—	3	1720	Glykogenversuch.
76	1./10. 94.	—	0,20	0,16 (5)	—	—	9	—	Keine Ursache.
77	22./3. 95.	2100	0,18	—	—	—	4	—	Hämorrh. Peritonitis am r. Leberlappen.
78	5./4. 95.	1750	0,17	—	—	—	12	—	Keine Ursache.
79	19./6. 95.	2200	0,17	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
80	8./3. 95.	1840	0,15	0,13 (3)	—	—	3	1700	Glykogenversuch.
81	30./5. 94.		—	0,14 (2)	—	—	2	—	Keine Ursache.
82	27./12. 94.	—	0,14	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
83	11./10. 94.	—	0,13	—	—	—	1	—	Untere Hälfte des r. Leberlappens nekrotisch.

Es sind 83 Enten aufgeführt. Zur Operation kamen mehr. Manche starben bei derselben oder vor der ersten Blutentnahme, bei einigen ergab die Titrirung des Blutes keine brauchbare Endreaction. Diese Versuche sind fortgelassen. Von den 83 Enten zeigen 7 keine Zunahme des Zuckers im Blut nach der Operation, 28 eine mässige, bis zum doppelten, 0,2—0,3 Proc., die übrigen 48 eine noch stärkere, bis zu der ganz enormen Höhe von 0,7 Proc. Auch bei diesem Werthe war übrigens keine deutliche Störung des Allgemeinbefindens zu bemerken, selbst kein abnormer Durst.

In den Fällen, in denen die Blutuntersuchungen wiederholt wurden, ergab sich Folgendes: Bei den meisten Enten hatte der Zuckergehalt des Blutes nach 24 Stunden sein Maximum erreicht; in dem einen darauf untersuchten Falle (36) bereits nach 12 Stunden. Auf dieser Höhe verblieb er kürzere oder längere Zeit, um dann meist allmählich abzusinken. Er hielt sich aber im Allgemeinen dauernd über der Norm, z. B. in Fall 31 40 Tage lang. In anderen Fällen — es waren dies nur solche, in denen auch nach 24 Stunden keine erhebliche Vermehrung bestand — ging der Blutzucker später zur Norm zurück.

In einigen Versuchen stieg der Zucker im Blut noch nach 24 Stunden weiter: Fall 4, 15, 26, 48, 49, in Fall 59 war er nach 24 Stunden normal 0,14, nach 18 Tagen deutlich vermehrt 0,24; in Fall 77 betrugen die Werthe für den 1. und 17. Tag 0,16 und 0,2 Proc.

Im Ganzen scheint der einmal erhöhte Zuckergehalt des Blutes keinen schnellen Schwankungen unterworfen zu sein. 1—3tägiges Hungern zeigt keinen deutlichen Einfluss auf ihn zu haben, in 2 Fällen nahm derselbe dabei sogar zu.

Tabelle IV. Blutzucker entpankreaster Enten im Hunger.

Nr.	Tab. III Nr.	Datum	Gewicht	Blutzucker in Proc.	Hungertage	Gewicht	Blutzucker in Proc.
1	4	3./5. 95.	1400	0,55	1	1300	0,64
2	9	8./6. 95.	1500	0,52	3	1300	0,43
3	1	29./7. 95.	1500	0,30	3	1250	0,30
4	26	28./4. 95.	1800	0,27	3	1350	0,38
5	69	10./5. 95.	900	0,20	3	750	0,19
6	80	8./3. 95.	1840	0,15	3	1700	0,13

Auch sonst (Tab. III) änderte sich der Zuckergehalt nicht schnell, nur in 1 Fall (1) fiel er auffallend schnell von 0,71 in 3 Tagen auf 0,3. Es gilt dieser Satz indess — wie spätere Beobachtung zeigen wird — nur für eine Ernährung, die in den Bereich des Normalen fällt. Die Nahrung der Thiere war eine gemischte, es waren die

Abfälle des hiesigen Spitals: viel Fleisch, ferner Brod, Gemüse, Saucen u. s. w., auch Obst war reichlich dabei. Die Thiere liefen meist frei herum und frassen, was und so viel sie wollten. Nur um die Zeit, innerhalb deren die Blutentnahme erfolgte, wurden sie für 24 Stunden oder auch kürzere Zeit in den Käfig gesetzt zum Urinauffangen. Sie dauernd im Käfig zu halten, erschien nicht zweckmässig, weil die meisten alsdann nicht oder wenig frassen.

Bei einer Anzahl wurden Versuche angestellt über die Abhängigkeit des Blutzuckers von der Ernährung. Ich lasse diese ausführlicher folgen:

1. Versuch 15. Ente von 2350 g, am 22. November 1895 entpankreast, hungert 24 Stunden, Gewicht 2050, Blutzucker 0,46 Proc. In den folgenden Tagen erhält sie Gerste zu fressen, resp. eingestopft: 50, 100, 75, 0, 75, 0, 37½ g; wenn der Kropf noch überfüllt war, erhielt sie nichts; am letzten Tage Gewicht 2000, Blutzucker 0,48 Proc. Zucker 0,48 Proc. Zucker wurde anfangs ausgeschieden, später nicht (vgl. Tab. VI).

2. Versuch 48. Ente von 2850 g, am 16. December 1895 entpankreast, nach 24 Stunden Gewicht 2500, Blutzucker 0,25 Proc. Das Thier erhält täglich 50 g Gerste, am 6. Januar 1896 Gewicht 1850, Blutzucker 0,3 Proc., das Blut ist ausserordentlich hell. Am 8. Januar 1896 Thier todt aufgefunden, Gewicht 1750.

3. Versuch 62. Ente von 1800 g, am 11. März 1895 entpankreast, am 12. März Blutzucker 0,22 Proc. Von vorgesetztem Brod frisst sie die ersten 2 Tage nichts, am 3. 45 g, Blutzucker danach 0,15 Proc. Darauf erhält sie 3 Tage Fleisch: 55, 33, 30 g, danach Blutzucker 0,15 Proc. Gewicht 1750. Darauf wird das Thier freigelassen, am 20. April Zuckergehalt 0,18, Gewicht 1400.

4. Versuch 39. Ente von 2190 g, am 21. Februar 1896 entpankreast, am 22. Februar Blutzucker 0,33 Proc. Nach einigen Zuckerstoffwechselversuchen am 26. Februar Gewicht 1900, das Thier erhält 3 Tage je 20,0 Mehlbrei, danach Blutzucker 0,16 Proc., Gewicht 1750; dann 3 Tage je 50 g Fleisch, welches gierig gefressen wird, Blutzucker danach 0,13 Proc., Gewicht 1800. Darauf erhält sie 3 Tage so viel Fleisch als sie mag: 240, 260, 260 g, danach am 6. März Blutzucker 0,14 Proc., Gewicht 1750; darauf 3 Tage Brod: 105, 50, 55 g, Blutzucker danach 0,17 Proc., Gewicht 1650; darauf einen Tag 50 g Mehl ungekocht in Wasser, Gewicht 1600. Hierauf erhält sie 3 Tage Nestlé's Kindermehl als Brei gekocht, 40, 60, 60 g, danach Blutzucker 0,15 Proc., Gewicht 1559, dann erhält sie vom 13.—20. März täglich 200 g Fleisch und 50 g Nestlémehl, danach Blutzucker 0,2 Proc., Gewicht 1750.

Das Verhalten des Blutzuckers der Enten bei Eingabe grösserer Zuckermengen wird in einem späteren Kapitel besprochen werden.

In dem Blute der entpankreasten Thiere wurde, wenn stärkere Reduction bestand, auch deutliche Rechtsdrehung und Vermehrung

des Osazon nachgewiesen. Schmelzpunktbestimmungen des letzteren wurden noch nicht ausgeführt. In einigen Fällen wurde das arterielle Blut auch auf Fett untersucht, und keine deutliche Differenz gegenüber dem normalen gefunden. Das Blut der vor längerer Zeit ent-

Tabelle V.

Nr.	Datum d. Operation	Gewicht	Vorher	Blutzucker (Tage nach der Operation)								
				1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	3./11. 94.	—	0,16	0,27	0,23	0,44	—	0,52	—	—	0,50	—
2	19./12. 94.	3500	—	0,16	—	0,31	—	—	—	—	0,55*	—
3	5./3. 95.	2100	—	—	—	0,25	—	—	—	0,36*	—	—
4	30./11. 94.	—	—	0,15	—	0,40	—	—	0,46	—	—	—
5	19./1. 95.	3700	—	0,15	—	0,17	—	—	0,18	—	0,21*	—
6	22./2. 96.	3520	—	0,20	0,38	—	—	—	—	—	—	—
7	22./10. 94.	—	0,12	0,16	0,23	0,36	—	—	—	—	—	—
8	14./11. 94.	3500	—	0,18	0,36	—	—	—	—	—	—	—
9	9./11. 94.	—	—	—	0,35	—	—	—	—	—	—	—
10	27./10. 94.	—	0,16	0,24	0,33	—	—	—	—	—	—	—
11	15./11. 94.	—	—	—	—	—	0,30	—	—	—	—	—
12	14./2. 96.	—	—	0,30	—	—	—	—	—	—	—	—
13	4./12. 94.	4000	—	—	0,18	—	—	—	—	—	—	—
14	16./1. 96.	3650	—	0,16	—	—	—	—	—	—	—	—
15	5./2. 96.	3500	—	0,14	—	—	—	—	—	—	—	—
16	11./2. 96.	3400	—	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—
17	29./10. 94.	—	—	0,12	—	—	—	—	—	—	—	—

Bei den Gänsen ist das Verhalten des Zuckers im Blute nach der Pankreasexstirpation ein etwas anderes: nach 24 Stunden ist hier meist noch keine Vermehrung zu bemerken. Der Zuckergehalt steigt dann, bald langsamer, bald schneller, an, gelegentlich bis zu recht hohen Werthen (0,63 Proc.). Besonders charakteristisch für das differente Verhalten gegenüber den Enten ist Fall 5, in welchem der Zuckerwerth von 0,15 Proc. nach einem Tag bis 0,46 Proc. nach 27 Tagen steigt. In einem Falle folgt auf die Zunahme (0,51 Proc. am 10. Tag) wieder eine Abnahme (0,22 am 14.).

Die Ernährung war dieselbe, wie bei den Enten.

Wegen der Grösse der Gänse und ihres Blutquantums konnte ihnen häufiger als wie den Enten Blut entzogen werden. Die Versuche an Gänsen wurden nicht weiter fortgesetzt, weil diese Vögel sowohl die Pankreasexstirpation als auch weitere Eingriffe schlechter ertrugen als Enten.

Ich führe noch folgenden Versuch an einer Gans an:

Versuch 3. Gans von 2100 g, am 5. März 1895 entpankreast, hungert 2 Tage, dann 1 Tag frei, darauf am 8. März Blutzucker 0,25 Proc.,

pankreasten Thiere sah häufig, besonders kurz vor dem Tode, auffallend hell und dünnflüssig aus; die mikroskopische Untersuchung ergab bei feuchten wie trockenen Präparaten nichts sicher Pathologisches.

Entpankreaste Gänse.

Blutzucker (Tage nach der Operation)							Tod	Gewicht	Bemerkungen
10	11	12	14	16	20	27			
—	0,63	—	—	—	—	—	11	mager	Leberexstirpation.
—	—	0,54*	—	—	—	—	15	2200	19 Stunden nach Rectumunterbindung.
0,51*	—	—	0,22	—	—	—	18	2000	Leichte Peritonitis am rechten Leberlappen.
—	—	—	—	—	—	—	6	—	Leberexstirpation.
—	—	—	—	0,21*	0,26*	0,46*	30	1950	Zuckereingiessung, keine Ursache.
—	—	—	—	—	—	—	2	3400	Leberexstirpation.
—	—	—	—	—	—	—	3	—	Leberunterbindung.
—	—	—	—	—	—	—	2	—	Peritonitis exsud.
—	—	—	—	—	—	—	3	—	Keine Ursache.
—	—	—	—	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
—	—	—	—	—	—	—	4	—	Leberexstirpation.
—	—	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
—	—	—	—	—	—	—	3	—	Keine Ursache.
—	—	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
—	—	—	—	—	—	—	2	—	Keine Ursache.
—	—	—	—	—	—	—	1	—	Leberexstirpation.
—	—	—	—	—	—	—	1	—	Pfortaderthrombose.

am 11. März frisst sie 200 g Brod, am 12. März Blutzucker 0,36 Proc., Gewicht 2025; die folgenden Tage frisst sie 127, 111, 252 g Brod, darauf am 15. März Blutzucker 0,51 Proc.; die folgenden Tage frisst sie 100, 95, 110 g Fleisch, danach Blutzucker 0,22 Proc., Gewicht 2275. Bei gemischter Kost magert sie dann auf 2000 g ab, stirbt vor der nächsten Blutentziehung. Während der Brodkost besteht Zuckerausscheidung, später nicht mehr (vgl. Tab. VI).

Um bestimmte Schlüsse aus diesen Versuchen über den Einfluss der Diät auf den Blutzucker zu ziehen, reichen die vorliegenden Untersuchungen kaum aus. Es scheint, als ob bei reichlicher Kohlehydratzufuhr der Blutzucker zuweilen zunimmt: bei Ente 15 von 0,46 am 1. auf 0,48 am 7. Tag, in Fall 48 von 0,25 am 1. auf 0,3 am 21. Tag, während sonst der Blutzuckergehalt in dieser Zeit abzunehmen pflegt. In Fall 62 fand bei Brodeinnahme keine Steigerung statt; in Fall 39 erscheinen die erhaltenen Differenzen zu klein, um ein positives Resultat anzunehmen, jedenfalls trat bei reichlicher Kohlehydrateinfuhr (Nestlémehl) keine deutliche Steigerung ein.

Bei der Gans 3 scheint entschieden infolge reiner Fleischdiät der Zuckergehalt des Blutes abgenommen zu haben (von 0,51 auf

0,22 Proc.); man ist wohl um so mehr zu dieser Auffassung berechtigt, als bei gewöhnlicher Kost der Zuckergehalt des Gänseblutes constant zunahm.

Verhalten von Urin und Stuhl nach der Pankreasexstirpation.

Ehe wir zur Besprechung von Urin und Stuhl entpankreaster Enten und Gänse übergehen, müssen wir vorerst deren Verhalten bei normalen Thieren betrachten.

Bekanntlich haben die Vögel eine einzige Oeffnung, aus der sie die Excremente entleeren: in die Kloake, zu der sich das unterste Ende des Darmes plötzlich erweitert, münden auf beiden Seiten die Ureteren ein. Bei der gewöhnlichen gemischten Kost konnte im Gemenge von Stuhl und Urin mittelst Reduction und Polarisation niemals Zucker nachgewiesen werden. Die Untersuchung wurde — wenn im nativen Excret Reduction auftrat — stets im Alkoholextract ausgeführt, da die bei Vögeln reichlich vorhandene Harnsäure gelegentlich auch reducirend wirkt.

Die Drehung im Sacharimeter Soleil-Ventzke betrug 0 bis —0,2, auch hierin ergab sich bei nativen Excreten und den mit Alkohol extrahirten kein deutlicher Unterschied. Dasselbe gilt auch für den Urin, der nach später zu besprechenden Methoden getrennt vom Stuhl

Tabelle VI. Entpankreaste

Anmerkung. In den meisten Fällen wurde das Gemisch von Urin und Koth untersucht. solcher Fälle der Mastdarm mittelst einer Ligatur zugeschnürt: es enthielt der Urin allein stets

A.

Nr.	Nr. auf Tab. III und V	Operation	Gewicht	Blutzucker	Datum	Nahrung	Urinquantität	Spec. Gew-	Reductio
1	III. 6	29./1. 95.	—	0,55	29.—30.	0	80	—	schwach
2	15	22./11. 95.	2350	0,46	22—23./11.	0	115	1026	stark
			—	—	23.—24.	50 Gerste	72	1019	"
			—	—	24.—25.	150	136	1010	"
			2100	—	25.—26.	75	55	1015	"
			2150	—	26.—27.	0	170	1008	"
			2050	—	27.—28.	75	100	1005	"
			2000	0,48	28.—29.	0	75	1004	schwach
			—	—	29.—30.	37,5	50	1006	0
			1900	—	31./11.—1./12.	0	9	—	0
3	20	4./7. 95.	1850	0,42	5./7.	frei	48	1026	stark
4	25	12./2. 96.	1850	0,38	12.—13./2.	0	30	—	"
			1750	—	13.—14.	0	100	1015	"
			1800	—	14.—15.	50 Mais	190	1017	"
			—	—	15.—16.	50 Mais	68	—	"
			1850	—	16.—17.	0	100	1020	"

aufgefangen wurde. Solcher Urin reagirte meist alkalisch, auch bei Fleischkost, hatte ein spec. Gewicht von 1002—1010, war meist etwas trübe, hell, gelblich, oft leicht grünlich; er enthielt kein Eiweiss, kein Aceton oder Acetessigsäure. Er zeigte ein weisses Sediment, schleimig zusammengebacken, mikroskopisch bestehend aus harnsaurem Alkali, besonders Ammoniak, ferner Phosphate, Detritus.

Der Stuhl war bald breiig, bald dicker, braun bis grün, stank wenig, enthielt viel Bacterien, auch bei reichlicher Fütterung nie Fleischfasern, Stärkekörner oder Fetttropfen; Reaction neutral oder alkalisch.

Bei den entpankreasten Thieren wurde das Gemisch von Urin und Stuhl sorgfältig auf Zucker untersucht; um eventuelles Vergähren zu verhüten, wurde häufig ein Desinficienz wie Thymol, Carbol zugesetzt. Enthielt das Gemisch von Urin und Stuhl keinen Zucker, so war natürlich der Urin auch zuckerfrei.

Es ergab sich nun die höchst auffallende Thatsache, dass der Urin der Thiere mit vermehrtem Zucker im Blut in der Regel keinen Zucker enthielt: bei enorm hohen Werthen, wie 0,7 Proc., fand keine Zuckerausscheidung statt. Es kam im Ganzen bei 6 von 76 Enten, bei 3 von 12 Gänsen mit Hyperglykämie zu Glykosurie (die Hyperglykämie von 0,2 Proc. abgerechnet).

Thiere mit Glykosurie.

Um zu beweisen, dass der hierin gefundene Zucker aus dem Urin stammt, wurde in mehreren Zucker. und zwar entsprechend dem bisherigen Verlauf der Zuckerausscheidung (Fall 2, 7, 8, 9).

Enten.

Sacharimeter	Titrirung in Proc.	Zuckermenge in g	Osazon	Bemerkungen
— 0,6	0,25	—	—	Urin u. Koth.
+ 3,7	3,8	4,37	—	Urin u. Koth.
+ 1,4	1,5	—	—	Urin u. Koth. Gerste gefressen.
+ 1,1	—	—	—	Urin u. Koth. Gerste eingestopft.
+ 1,4	—	—	—	Urin u. Koth. Gerste eingestopft.
+ 0,4	0,52	—	—	Urin u. Koth. Kropf voll.
+ 0,25	0,42	—	—	Mastdarm zu!
+ 0,1	—	—	—	Mastdarm zu!
— 0,1	—	—	—	Mastdarm zu!
—	—	—	—	Am 1. Dec. todt gefunden. Meteorismus.
+ 2,0	2,3	—	—	Leberexstirpation. Urin am 5. Juli 6—12 h. früh.
+ 0,2	0,5	—	—	Urin u. Koth.
+ 0,8	0,9	—	stark	Urin u. Koth. 50 Gerste vorgesetzt, nicht gefressen!
+ 1,0	1,2	—	—	Urin u. Koth. Mais eingestopft.
+ 0,7	0,96	—	—	Urin u. Koth. Mais eingestopft.
+ 1,1	1,6	—	—	Urin u. Koth. Tod. Nekrose des r. Leberlappens. 100 Mais im Oesophagus und Magen.

Nr.	Nr. auf Tab. III und V	Operation	Gewicht	Blutzucker	Datum	Nahrung	Urinquantität	Spec. Gew.	Reduction
5	III. 32	2./7. 95.	1600	0,35	3./7.	0	9	—	stark
			—	—	4./7.	0	45	1020	„
6	36	17./10. 94.	—	0,33	17./10.	—	65	—	mässig
			—	0,32	17.—18./10.	—	50	—	0
									B.
7	V. 2	19./12. 94.	3500	—	19.—20./12.	0	?	—	0
			—	0,31	22./12.	0	?	—	0
			2900	0,55	27.—28./12.	0	70	—	stark
			—	—	29.—30.	0	65	—	„
			—	—	30.—31.	0	158	—	„
			—	0,54	31.—1./1. 95.	0	218	—	„
			2200	—	2.—3./1.	0	420	1011	„
8	3	5./3. 95.	2100	—	5.—6./3.	0	86	1004	0
			—	—	6.—7.	0	105	1005	0
			—	0,25	8.—9.	0	200	1009	0
			—	—	11.—12.	200 Brod	200	1006	0
			2025	0,36	12.—13.	127	330	1016	stark
			—	—	13.—14.	111	300	1014	„
			—	—	14.—15.	252	100	1013	—
			—	0,51	15.—16.	wenig	200	1013	—
			—	—	16.—17.	100 Fleisch	500	1005	0
			—	—	17.—18.	95	300	1007	0
			—	—	18.—19.	110	150	1008	0
			2275	0,22	19.—20.	35 Fleisch 20 Brod	35	1008	0
			—	—	20.—21.	105 Fl. 40 Brod	120	1004	0
			—	—	21.—22.	26 Fleisch	300	1003	0
			2000	—	22.—23.	—	250	1005	0
9	5	19./1. 95.	3700	0,15	19.—20./1.	0	—	—	0
			—	—	21.	0	30	—	0
			—	0,17	22.	0	55	—	0
			—	—	23.—24.	0	48	—	0
			3150	0,18	25.	0	20	—	0
			—	—	27.	0	43	—	0
			2950	0,21	27.—28.	0	35	—	mässig
			—	—	28.—29.	0	60	—	Spur
			2600	0,21	30.—31./1. 95.	0	60	—	mässig
			2300	0,21	3.—4./2.	0	125	1008	„
			2050	0,26	8.—9.	0	115	—	„
			—	—	11.—12.	0	39	—	„
			—	—	14.—15.	0	300	—	stark
			—	0,46	15.—16.	0	330	—	„
			1950	—	18./2.	0	—	—	—

Aus diesen Beobachtungen ergiebt sich folgendes:

1. Es geht aus ihnen nicht hervor, dass bei einer bestimmten Höhe des Zuckergehaltes des Blutes Glykosurie auftreten muss, wenn auch ohne Hyperglykämie nie Glykosurie zu Stande kam.

Es ist zwar schwierig und, genau genommen, nicht möglich, Urin

Zucker-menge in g	Titrirung in Proc.	Sachari-meter	Osazon	Bemerkungen
—	0,5	—	—	Urin u. Koth. 5—8 h. Abends.
+ 0,8	1,0	—	—	Urin u. Koth. 6¹/₄—11 h. früh. Leberexstirpation.
± 0	0,36	—	—	Urin u. Koth. Urin 8¹/₄—8¹/₂ tags.
— 0,2	—	—	—	Urin u. Koth.
Gänse.				
—	—	—	—	Urin u. Koth. Zwischendurch Thier frei. Frisst im Käfig nicht.
—	—	—	—	Urin u. Koth.
+ 1,0	1,26	—	—	Urin u. Koth.
+ 0,5	0,9	—	—	Urin u. Koth.
+ 1,1	1,4	—	—	Urin u. Koth.
+ 0,5	0,7	—	—	Urin u. Koth.
+ 0,25	0,4	—	—	2. Januar. Mastdarm zu!
				3. Januar. Tod ohne Ursache.
—	—	—	—	Urin u. Koth.
—	—	—	—	Urin u. Koth.
—	—	—	—	Urin u. Koth.
—	—	—	—	Urin u. Koth.
+ 2,4	2,8	9,24	—	Urin u. Koth.
+ 2,1	2,4	—	—	Urin u. Koth.
+ 2,2	2,7	—	—	Urin u. Koth.
+ 0,7	1,1	—	—	Mastdarm zu!
— 0,4	—	—	—	Mastdarm offen.
— 0,35	—	—	—	Urin u. Stuhl.
— 0,7	—	—	—	Urin u. Stuhl. Stuhl stinkt stark.
—	—	—	—	Urin u. Stuhl. Thier frisst nicht mehr.
— 0,3	—	—	—	Urin u. Stuhl.
—	—	—	—	Urin u. Stuhl. Thier bricht Abends etwas.
—	—	—	—	Urin u. Stuhl. 23. März früh Tod. Leichte Peritonitis.
—	—	—	—	Urin u. Koth. Thier frisst im Käfig nicht.
—	—	—	—	Urin u. Koth in 8 Stunden gesammelt.
—	—	—	—	Urin u. Koth in 8 Stunden gesammelt.
—	—	—	—	Urin u. Koth in 8 Stunden gesammelt.
—	—	—	—	Urin u. Koth in 8 Stunden gesammelt.
— 0,3	—	—	—	Urin u. Koth in 5 Stunden gesammelt.
— 0,55	0,2	—	—	Urin u. Koth in 24 Stunden gesammelt.
— 0,4	0,15	—	—	Urin u. Koth in 24 Stunden gesammelt.
— 0,5	0,2	—	—	Urin u. Koth in 24 Stunden gesammelt.
— 0,7	0,23	—	—	Urin u. Koth in 24 Stunden gesammelt.
— 0,5	0,3	—	—	Urin u. Koth in 24 Stunden gesammelt.
— 0,3	0,27	—	—	Mastdarm zu! 24 Stunden lang.
+ 1,0	1,5	—	—	Urin u. Koth.
+ 1,9	2,6	—	—	Urin u. Koth.
—	—	—	—	Urin u. Koth. Sodann schwach. Keine Todesursache.

und Blut in dieser Beziehung miteinander zu vergleichen: wir können den Blutzuckerwerth in einem bestimmten Moment feststellen, wir kennen aber nie den Urin, der in diesem Moment aus der Niere abgesondert wird, geschweige denn den Zucker, der in diesem Moment das Blut verlässt, um durch die Niere ausgeschieden zu werden.

Mittelst Ureterenfistel könnte man der Frage etwas näher kommen, indess dürfte solche bei diesen Vögeln schwer anzulegen sein.

Genau genommen sind für das Verhältniss von Urin und Blutzucker nur die Fälle beweisend, in denen nach einem gewissen — uns interessirt natürlich ein hoher — Blutzuckerwerth kein Zucker im Urin auftritt. Wird Zucker abgeschieden, so braucht dies nicht bei dem gefundenen Blutzuckergehalt erfolgt zu sein: es kann bereits bei einem niedrigeren geschehen sein, vielleicht aber ist der Blutzuckerwerth auch im Moment des Austritts ein höherer gewesen. Vereinfacht wird die Sache dadurch, dass der Blutzuckergehalt, wie wir oben constatirt haben, sich in der Regel nur langsam ändert. Man wird also mit einer gewissen Vorsicht doch den in 24 Stunden ausgeschiedenen Zucker mit dem innerhalb dieser Frist gefundenen Blutzucker vergleichen können.

Es ist nun sehr bemerkenswerth, dass die Glykosurie bei den höchsten Blutzuckerwerthen ausblieb, während sie bei Zahlen wie 0,55, 0,46, 0,42, 0,38, 0,35, 0,33 auftrat, bei einer Gans sogar bereits bei 0,21 Proc.

2. Die Zuckerausscheidung war, wo sie überhaupt auftrat, bei Enten schon nach 24 Stunden vorhanden, in Fall 6 (Ente 36) bereits nach 12 Stunden. Sie scheint in ihrer Intensität meist allmählich abzunehmen: so in Fall 2 (Ente 15) trotz Gerstefütterung, ferner in Fall 6 (Ente 36); in Fall 4 (Ente 25) erfolgte eine weitere Zunahme, obwohl das Thier von dem verfütterten Mais nichts resorbirte.

Bei den Gänsen trat die Glykosurie erst einige Tage nach der Pankreasexstirpation auf, wohl parallel mit der Vermehrung des Blutzuckers; in Fall 7 und 8 nahm sie später wieder ab, während sie in Fall 9 (Gans 5) noch weiter zunahm, gleichzeitig mit dem Blutzucker.

3. Die Zuckerausscheidung erreicht im Verhältniss zum Säugethiere niemals hohe Werthe; sie beträgt in Procenten bei Enten bis 3,7, bei Gänsen bis 2,8; die 24stündige Ausscheidung bei Enten und bei Gänsen bis 4,37 resp. 9,24 g, meist ist sie aber bedeutend geringer.

4. Ein Einfluss der Diät auf die Zuckerausscheidung war nicht deutlich, ausser bei Eingabe von Zucker, welcher, wie später auseinandergesetzt wird, bei den entpankreasten Thieren regelmässig und leicht zur Glykosurie führte. Es erklärt sich die fehlende Wirkung der Amylaceen ohne Weiteres aus ihrer mangelhaften Resorption; es sind deshalb nicht viele Versuche mit solchen angestellt worden.

In Fall 8 (Gans 3) verschwand die Glykosurie bei Fleischnahrung, nachdem sie bei Brodkost ziemlich constant und hoch gewesen.

Es soll an dieser Stelle bemerkt werden, dass solche Enten, die bei gewöhnlicher Diät nach der Pankreasexstirpation keine Glykosurie zeigten, auch bei reichlicher Fütterung mit Amylaceen keinen Zucker im Urin ausschieden. Im Gemenge von Urin und Stuhl wurde hingegen mehrmals Glykose und Maltose nachgewiesen, die jedoch sicher aus dem Koth stammten.

5. Eine auffallend grosse Differenz wurde in mehreren Fällen zwischen Titrirung und Polarisation gefunden, indem das Ergebniss der letzteren bis um 0,93 zu klein war; in Fall 8 blieb auch nach Verschwinden des Zuckers im Urin Linksdrehung bestehen. Letztere wurde auch nach dem Vergähren gefunden, resp. hatte sie zugenommen. Die Untersuchungen hierüber sind noch nicht abgeschlossen. Es liegt nahe, dies auf eine auftretende linksdrehende Säure zu beziehen, analog der Oxybuttersäure im Säugethierorganismus; Oxybuttersäure oder Milchsäure konnte bisher nicht nachgewiesen werden, auch nicht Aceton oder Acetessigsäure.

Zu bemerken ist, dass, wo im Urin nach Pankreasexstirpation kein Zucker auftrat, auch nie stärkere Linksdrehung gefunden wurde.

Der Koth der entpankreasten Vögel zeigte das längst bekannte Verhalten. Bei gemischter Kost enthielt er reichlich schlecht oder unverdaute Massen, stank deutlich stärker als normaler; besonders fiel auf, dass auf frisch entleertem häufig grosse flüssige Fettmengen schwammen, die später erstarrten. Mikroskopisch enthielt er reichlich Muskelfasern, Amylum und Fett.

Bei reiner Fleischkost wurde ein ausserordentlich stinkender Koth entleert, oft in enormen Massen, z. B. bei einer Ente (Tab. III, 39) 400 g. Mikroskopisch bestand derselbe fast ausschliesslich aus Fleischfasern; dieselben hatten meist normales Aussehen, lagen einzeln durcheinander, waren zum Theil sehr lang; wenige erschienen angedaut, zeigten verwaschene Querstreifung.

Auch Brod wird offenbar schlecht aufgenommen, wenigstens waren im Koth bei Broddiät stets reichlich Stärkekörner vorhanden. Dasselbe gilt für Mehlbrei; wurde Mehl ungekocht mit Wasser verrührt gegeben, so erschien ungefähr Alles im Kothe wieder. Verhältnissmässig gut scheint gekochtes Nestlékindermehl ertragen zu werden, in welchem die Stärkekörner sämmtlich in Stücke gesprungen sind. Gerste, die eingegeben wurde, lieferte im Koth nur Amylumkörner, Gerstenkörner wurden nicht gefunden. Mais wurde in einem Falle (Ente 4) im Oesophagus und Magen 4 Tage unverändert zurückbehalten, in einem anderen hingegen leidlich resorbirt.

Genauere Untersuchungen über die Resorption und den Stoffwechsel nach Pankreasexstirpation bei Vögeln habe ich bisher wegen der Schwierigkeit längere Zeit den gesammten Urin und Koth getrennt von einander aufzufangen nicht unternommen.

Für 1—3 Tage ist es wohl in vielen Fällen möglich, nach der Methode, die Minkowski und Weintraud anwandten, der temporären Darmunterbindung, reinen Harn zu erhalten. Indess bereits am 3. Tage ging mir eine Ente (Fall 15) zweifellos infolge dieses Eingriffes an Meteorismus zu Grunde. Bei Thieren mit grossen Kothmengen dürfte das Verfahren selbst für einen Tag nicht zweckmässig erscheinen.

Ferner, wer weiss, ob nicht die Resorptionsverhältnisse hierdurch geändert werden? Jedenfalls erfolgt eine erhebliche mechanische Stauung; dann wird eine um den Darm gelegte Schlinge für diesen auch nicht gleichgültig sein; schliesslich können aus den lange im Darm liegenden stark faulenden Massen allerhand Stoffe resorbirt werden, deren Wirkung uns bekannt ist. Sicherlich befindet sich ein solches Thier keineswegs unter Verhältnissen, die einen Vergleich mit einem Thiere, dessen Anus offen ist, ohne Weiteres gestatten.

Ich versuchte deshalb einen anderen Weg, nämlich Darm und Harnwege getrennt münden zu lassen. Da die Ureteren nicht leicht anzugreifen sind, nahm ich den Darm dicht oberhalb der Einmündung in die Kloake, durchschnitt ihn, vernähte den aboralen Stumpf mittelst doppelter Naht und nähte das orale Ende in die Bauchhaut ein. Das Gekröse ist so lang und dehnbar, dass die Einnähung an jeder beliebigen Stelle erfolgen kann. Ich legte, da ich meist für später die Pankreasexstirpation in Aussicht nahm, den Anus praeternaturalis etwa in der Mitte zwischen Sternalende und Beckengürtel an. Eine sonst gesunde Ente ging längere Zeit nach dieser Operation an Marasmus zu Grunde, alle anderen ertrugen den Eingriff gut. Will

Tabelle VII. Alimentär…

Nr.	Datum	Gewicht	Eingegebener Zucker in		Urin in		Spec. G…
			g Glykose	Proc. d. Körpergewicht	Stunden	Quant.	
1	21./11. 95.	2900	14,5	0,5	24	60	—
2	18./11. 95.	1750	8,75	0,5	12	180	100[illegible]
3	3./5. 95.	1725	10,3	0,6	3	100	100[illegible]
	—	—	—	—	5 weiteren	290	100[illegible]
4	21./11. 95.	2500	18,75	0,75	12	52	—
5	18./11. 95.	1900	19,0	1,0	12	140	100[illegible]
6	3./5. 95.	1500	15,0	1,0	3	100	100[illegible]
	—	—	—	—	5	77	100[illegible]
7	13./5. 95.	1550	15,5	1,0	3	21	—
	—	—	—	—	5	20	—
8	21./11. 95.	2650	26,5	1,0	8	60	—
	—	—	—	—	2	23	—
9	21./11. 95.	3050	38,13	1,25	24	170	—

man ein entpankreastes Thier mit einem Anus präternat. haben, so erscheint es, wegen der geringeren Widerstandskraft dieser Thiere weiteren Eingriffen gegenüber, zweckmässig, den neuen Anus vor der Pankreasexstirpation anzulegen.

Die Thiere frassen wie vorher fort, der Koth wurde von jetzt ab nicht stossweisse entleert, wie normaler, sondern floss von Zeit zu Zeit langsam ab.

Sollte Urin getrennt aufgefangen werden, so wurde in folgender Weise vorgegangen: Ist der Koth nicht zu dünn und zu reichlich, so wurde ein festes Collodium-Wattepflaster auf den Anus geheftet, dasselbe nach Bedarf alle 24 Stunden oder früher erneut. Tritt Diarrhoe auf, so hält kein Pflaster. Es wurde in diesen Fällen ein Guttaperchatrichter, der in einen (etwas 2 cm weiten) Schlauch überging, auf den Anus gebunden und mit Watte und Collodium wasserdicht befestigt. Der Schlauch mündete in ein seitwärts stehendes Gefäss, der Urin floss direct aus der alten Kloake in die untergestellte Schale. Die Thiere mussten im Käfig ziemlich beengt sitzen, da sie sonst mit dem Schnabel an dem Apparate zupften. Bei reichlichem dickem Koth führt keines der beiden Verfahren zum Ziel, das zweite versagt wegen fortdauernder Verstopfung des Schlauches.

Es wurden nun Versuche darüber angestellt, ob bei entpankreasten Thieren, bei denen keine Zuckerausscheidung besteht, solche leichter auftritt als bei normalen nach Zuckereinfuhr. Zu diesem Zwecke war es zunächst nothwendig festzustellen, bei welcher einmaligen Zuckereinfuhr normale Enten Zucker im Urin zeigen.

Die Enten befanden sich bis zur Zuckereingabe im Hofe, der Zucker wurde stets in 100 ccm Wasser gelöst mittelst Sonde eingegossen; um eventuelles Brechen zu bemerken, wurde eine leere Schale vorgesetzt. Nach der Eingiessung erhielten die Thiere nichts.

ykosurie normaler Enten.

tion	Osazon	Sacharimeter	Titrirung in Proc.	Zuckermenge in g	Bemerkungen
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	± 0	—	—	Urin u. Koth.
	0	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	0	—	—	—	Mastdarm zugebunden.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	Spur	—	—	—	Urin u. Koth.
ach	—	± 0	0,2	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
ig	—	+ 0,4	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.

Nr.	Datum	Gewicht	Eingegebener Zucker in		Urin in		Spec. Gew
			g Glykose	Proc. d. Körpergewicht	Stunden	Quant.	
10	3./5. 95.	2200	33,0	1,5	3	50	—
		—	—	—	5	100	—
11	18./11. 95.	1850	27,0	1,5	12	72	1006
12	4./5. 95.	2000	40,0	2,0	12	—	—
13	18./11. 95.	1750	35,0	2,0	1	0	—
		—	—	—	1 weiterer	0,5	—
		—	—	—	1	0	—
		—	—	—	2	21	1027
		—	—	—	2	0	—
		—	—	—	2	57	1021
		—	—	—	2	115	1006
		—	—	—	2	65	1002
14	1./3. 96.	2050	20,5	1,0	12	150	1004
	3./3.	1800	27,0	1,5	10	60	1002
	6./3.	1800	36,0	2,0	3	7	—
		—	—	—	Durchfall	—	—
	9./3.	1800	36	2,0	3	0	—
		—	—	—	$4^1/_2$	52	1005
		—	—	—	4	55	1003
		—	—	—	8	32	1003
	14./3.	1750	22,5 Lävulose	1,5	3	15	—
		—	—	—	20	50	1005

Es ergiebt sich hieraus folgendes:

Bei normalen Enten scheint es durch einmalige Einfuhr von Traubenzucker, bis zu 2 Proc. ihres Körpergewichts nicht möglich, Glykosurie hervorzurufen. Giebt man grössere Mengen Zucker ein, so geht derselbe mit dem Stuhl ab (Fall 14); Zuckermengen bis 1,5 Proc. des Körpergewichts verschwinden vollkommen im Organismus.

Tabelle VIII. Alimentäre Glyko

Nr.	Tab. III Nr.	Entpankr.	Blutzucker	Versuchsdatum	Gewicht	Eingegeb. Zucker		Urin		Spec. Gew
						in g	in % Körpergewicht	nach Std.	Quant.	
1	56	6./5. 95.	0,24 0,25	10./5. 95.	1250	12,5 Glykose	1,0	1	0	—
			—		—	—	—	3	28	—
			—		—	—	—	4	120	—
2	49	10./5. 95.	0,21	13./5. 95.	1250	12,5	1,0	3	31	—
			—		—	—	—	3	27	—
3	52	14./5. 95.	0,25	18./5. 95.	1250	12,5	1,0	4	16,0	—
			—		—	—	—	4	7,0	—
			—		—	—	—	4	20,0	—

ion	Osazon	Sachari-meter	Titrirung in Proc.	Zucker-menge in g	Bemerkungen
ch	—	+ 0,5	0,6	0,3	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	Spur	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Ente erbricht, wie viel?
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
c	—	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
c	—	+ 5,5	5,7	1,2	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Urin u. Koth.
c	—	+ 1,2	1,3	0,74	Urin u. Koth.
	Spur	—	—	—	Urin u. Koth.
	0	—	—	—	Urin u. Koth.
	—	—	—	—	Anus präternaturalis, Pflaster!
	—	—	—	—	Anus präternaturalis nach 2 Std. Blut-Blutzucker 0,222.
	—	—	—	—	Anus präternaturalis.
	—	—	—	—	Anus präternaturalis, Pflaster hält nicht.
	—	—	—	—	Trichterapparat auf Anus präternaturalis.

ion	Osazon	Sachari-meter	Titrirung in Proc.	Zucker-menge in g	Koth nach Std.	Quant.	Spec. Gew.	Sach.	Titr.
	—	— 0,2	—	—	3/4	95	1040	+ 8,6	8,7
	—	—	—	—	2 1/4	36,5	1031	+ 6,1	—
	—	—	—	—	4 1/4	145	1028	+ 6,2	6,0
	—	—	—	—	3	155	1036	— 12,8	—
	—	—	—	—	20	100	1005	— 0,7	0,5

In mehreren Fällen, in denen Urin mit Stuhl zusammen aufgefangen wurde, war im Gemenge Zucker vorhanden: Fall 7 bei 1 Proc. Zuckereinfuhr, Fall 10 bei 1,5 Proc., Fall 13 bei 2 Proc. Wir müssen in diesen Fällen, nach Berücksichtigung der anderen Versuche, den auftretenden Zucker auf den Koth beziehen.

Lävulose wurde in 1 Falle gegeben, 1,5 Proc., es trat im Urin keine, im Koth reichlich Lävulose auf.

ie entpankreaster Enten.

ion	Osazon	Sachari-meter	Titrirung in Proc.	Zucker-menge in g	Bemerkungen
	—	—	—	—	Mastdarm 24 Stunden zu.
:	—	+ 0,9	1,0	0,28	
	—	—	—	—	
:	—	+ 2,1	—	—	Urin u. Koth.
	—	- 0,2	—	—	
:	—	+ 3,6	—	—	Mastdarm 24 Stunden zu.
:	—	+ 1,6	—	—	
	—	—	—	—	

Nr.	Tab. III Nr.	Entpankr.	Blutzucker	Versuchsdatum	Gewicht	Eingegeb. Zucker in g	Eingegeb. Zucker in % Körpergewicht	Urin nach Std.	Urin Quant.	Spec. Gew.
4	11	16./7. 95.	0,5	19./7. 95.	1900	9,5	0,5	4	55,6	1009
			—		—	—	—	4	36,0	—
5	69	23./4. 95.	0,16 0,2	4./5. 95.	1050	16,5	1,0	1	60	1030
			—		—	—	—	4	35	1021
			—		—	—	—	4	20	—
			—	6/5.	900	4,5	0,5	1	0	—
			—		—	—	—	4	36	1005
			—		—	—	—	4	32	—
			—	8/5.	900	9,0 Lävulose	1,0	3	42	—
			—		—	—	—	4	10	—
			—		–	—	—	2	6	—
			—	9./5.	900	9,0 Glykose	1,0	3	34	—
			—		—	—	—	2	34	—
6	48	16. 12. 95.	0,25	21./12.	2300	11,5 Glykose	0,5	24	90	—
			—	23./12.	2000	20,0	1,0	24	420	1004
			—	25./12.	2000	30,0	1,5	24	425	1007
			—	28./12.	1900	38,0	2,0	24	400	—
7	39	21./2. 96.	0,33	23./2.	1860	18,6	1,0	5	82	1029
			—		—	—	—	10	85	1005
			—	24./2.	1900	9,5	0,5	6	60	1005
			—	25./2.	1850	18,5 Lävulose	1.0	2	76	1028
			—		—	—	—	1	42.5	1024
			—		—	—	—	1	10	—
			—		—	—	—	1	19	—
			—		—	—	—	1	41	1005
			—		—	—	—	1	14	—

Aus diesen Versuchen bei entpankreasten Thieren ergiebt sich, dass in der That ein erheblicher Unterschied zwischen ihnen und normalen besteht:

Wurde 0,5 Proc. des Körpergewichts an Glykose eingegeben, so erfolgte in 2 Fällen keine, in 2 anderen geringe Zuckerausscheidung durch den Urin. Bei 1 proc. Zuckereinfuhr kam nur in einem Falle keine Glykosurie zu Stande, sie blieb in demselben Falle auffallender Weise selbst bei 1,5 und 2 Proc. aus. In allen anderen 5 Fällen trat Glykosurie auf, die bis zur Höhe von 5,8 Proc. ging.

In einem Falle (5) wurde neben 1 proc. Traubenzucker frisches Pankreas (einer eben operirten Ente entstammend) eingegeben. Es kam auch danach Glykosurie zu Stande, doch war dieselbe geringer als die einige Tage zuvor bei 1 proc. Glykose beobachtete. Selbstverständlich beweist dieser eine Fall nichts.

Laevulose wurde in 2 Fällen gegeben, 1 Proc. des Körper-

Reduction	Osazon	Sachari-meter	Titrirung in Proc.	Zucker-menge in g	Bemerkungen
stark	—	+ 0,4	—	—	Mastdarm 24 Stunden zu.
0	—	— 0,1	—	—	
stark	—	+ 5,5	5,8	3,48	Mastdarm 24 Stunden zu.
stark	—	+ 1,5	1,4	0,49	
0	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
0	—	— 0,2	—	—	Urin u. Koth.
0	—	—	—	—	
stark	—	— 12,8	—	—	Urin u. Koth.
stark	—	— 2,4	1,8	—	
0	—	—	—	—	
stark	—	+ 1,6	—	—	Urin u. Koth. 1/3 frisches Entenpankreas mit eingegeben.
0	—	—	—	—	
0	—	—	—	—	Urin u. Koth.
0	—	—	—	.	
0	—	— 0,1	—	—	
0	—	—	—	—	
stark	—	+ 5,9	5,5	—	Mastdarm zu.
0	mässig	± 0	—	—	
schwach	—	∓ 0,2	0,3	—	Mastdarm zu.
stark	—	— 10,4	5,5	—	Mustdarm offen! Urin u. Koth.
stark	—	— 5,5	2,6	—	
stark	—	— 1,0	0,6	—	
stark	—	— 0,9	0,4	—	
Spur	—	— 0,1	—	—	
0	Spur	— 0,2	—	—	

gewichts; in beiden wurde Urin und Stuhl gemeinsam aufgefangen, es wurde reichlich Laevulose entleert. Auffallend schlecht stimmte hier die Drehung mit der Titrirung überein, und zwar ergab erstere erheblich höhere Werthe. Wodurch dies bedingt ist, blieb bis jetzt unaufgeklärt; durchaus unwahrscheinlich ist, dass Glykose mit dabei ausgeschieden wurde, da diese eine Differenz im entgegengesetzten Sinne hervorrufen müsste. Es scheint also eingeführter Fruchtzucker bei Vögeln nicht, wie bei den Säugethieren[1]), nach der Pankreasexstirpation als Traubenzucker ausgeschieden zu werden.

Ueber das Verhalten solcher Enten, die nach Pankreasexstirpation Glykosurie zeigten, gegenüber Zuckereinfuhr, wurden bisher keine Versuche angestellt.

---

1) Minkowski, l. c. S. 158.

Es folgen jetzt noch 2 Versuche, die über das Verhältniss von Blut- zu Urinzucker bei normalen Vögeln angestellt wurden:

1. Einer Ente (Tabelle VII, Nr. 14) wurde 1,5 Proc. ihres Gewichts Glykose per os eingegeben; sie sonderte darauf keinen Zucker ab, nach 2 Stunden betrug ihr Blutzucker 0,22 Proc.

2. Einer gesunden Gans von 3500 g wurde in die grosse Flügelvene mittelst Canüle innerhalb $^3/_4$ Stunden in gleichmässigem Strome 17,5 g Traubenzucker = 0,5 Proc. ihres Gewichtes in 25 proc. Lösung eingeflöst. Am Schlusse der Infusion betrug der Zuckergehalt in der Flügelarterie der anderen Seite 0,76 Proc., nach $^1/_2$ Stunde 0,18 Proc., nach 2 weiteren Stunden 0,19 Proc., 24 Stunden nach der Infusion 0,18 Proc. Es bestand kein Durst. Urin von Beginn der Eingiessung bis zur ersten Blutentziehung: 15 ccm, + 1,2 Proc. Zucker, titrirt 0,2 Proc.; von der 1. bis zur 2.: 20 ccm, ± 0, titrirt 0,09, Spur Reduction; Urin danach zuckerfrei.

Also schied die gesunde Gans bei einem Zuckergehalt von 0,76 Proc. im arteriellen Blut höchstens eine geringe Zuckermenge aus; es besteht sogar die Möglichkeit, dass dieser Zucker noch von einem höheren Blutzuckergehalt stammt, da ja der dem Urin entsprechende zeitlich weiter zurück liegt.

Die Untersuchungen über den Urin normaler und entpankreaster Enten und Gänse bestätigen die alte Erfahrung, dass die Vögel nur schwer Zucker durch die Niere ausscheiden. Thiel[1]) hat dies für verschiedene Eingriffe nachgewiesen: Zuckerstich, Kohlenoxyd- und Leuchtgasvergiftung u. s. w. Dass Phloridzin, wie v. Mering[2]) zeigte, regelmässig bei Enten Glykosurie hervorruft, beweist nur, dass Phloridzin eben auf ganz andere Weise einwirkt, wahrscheinlich direct auf die Nieren.

Es kann dies Verhalten der Enten und Gänse auf verschiedene Weise erklärt werden:

1. Die Niere dieser Vögel ist im Allgemeinen direct undurchlässiger für Zucker als die anderer Thiere, z. B. der Säugethiere. Man braucht sich dies Verhalten nicht ohne Weiteres als Erschwerung des Filtrationsprocesses für Zucker vorzustellen, es wäre z. B. auch möglich, dass der Zucker, der wie bei diabetischen Säugethieren in den Glomerulis ausgeschieden worden ist, in den Tubulis contortis

1) Ueber exp. Glykosurie bei Vögeln, mitgetheilt von Minkowski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII. S. 142.

2) Ueber exp. Diabetes. Verhandlungen d. Cong. f. innere Med. Wiesbaden 1886. S. 165.

wieder resorbirt wird, an deren Resorptionsvermögen nach neueren Untersuchungen[1]) nicht gezweifelt werden kann.

2. Die Niere ist an und für sich ebenso durchlässig, jedoch vermögen die Vögel den in die Niere abgeschiedenen Zucker in ihr zu verbrennen. Dass die Vögel eine intensivere Oxydationsfähigkeit besitzen als die Säugethiere, ist ja bekannt.

Minkowski[2]) nimmt dieses als Ursache für das schwierige Zustandekommen der Glykosurie an.

Jedenfalls bestehen erhebliche individuelle Verschiedenheiten bei Vögeln derselben Art nach der Pankreasexstirpation in Bezug auf das Verhältniss des Blutzuckers zur Glykosurie.

Das Verhalten des Glykogens nach der Pankreasexstirpation.

v. Mering und Minkowski[3]) fanden, dass nach Totalexstirpation des Pankreas bei Hunden das Glykogen der Leber schnell schwand bis auf Spuren, das der Muskeln langsamer. Auch durch Einfuhr von Traubenzucker gelang es nicht, eine Anhäufung von Glykogen zu Stande zu bringen, hingegen wurden bei Laevulosefütterung reichliche Mengen Glykogen abgelagert.[4])

Nach den Erscheinungen, welche die Exstirpation des Pankreas bei Säugethieren zur Folge hat, war es wahrscheinlich, dass dies Verhalten des Glykogens die Folge des gestörten Zuckerverbrauches[5]) war, es konnte vielleicht sogar die directe Folge des andauernden Zuckerverlustes des Organismus sein. Es erschien deshalb wichtig und interessant, das Verhalten des Glykogens bei entpankreasten Vögeln zu untersuchen, bei denen — wie wir gesehen haben — in der Regel keine Zuckerausscheidung stattfindet.

Zur Bestimmung des Leberglykogens wurde die Leber sofort nach der Tödtung des Thieres schnell gewogen und, nachdem ein kleines Stück zur Feststellung der Trockensubstanz abgeschnitten, nach der durch R. Külz[6]) modificirten Brücke'schen Methode untersucht. Die Veraschung, die in allen Fällen vorgenommen wurde, ergab fast immer Abwesenheit von Asche; sonst wurde deren Betrag abgezogen.

---

1) Siehe besonders v. Sobieranski, Ueber die Nierenfunction und Wirkungsweise der Diuretica. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 144.

2) l. c. S. 144.

3) Diabetes mell. nach Pankreasexstirpation. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 379.

4) Minkowski, Untersuchungen u. s. w. S. 161.

5) Minkowski, l. c. S. 179.

6) Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXII. S. 161.

Was die Glykogenbestimmung der Musculatur, resp. des Thierkörpers excl. Leber anbetrifft, so wurde Anfangs nur ein Stück des Pectoralismuskels (etwa 100 g) in Arbeit genommen. Wenn man auch gegenüber der Musculatur das Glykogen, welches im übrigen Körper enthalten ist, vernachlässigen kann [1]), so wurde doch dies Verfahren später fallen gelassen, da, wie genauere Untersuchungen [2]) gezeigt haben, die verschiedenen Muskeln verschiedenen Glykogengehalt, die Brustmuskeln der Vögel, wenigstens im Hungerzustand, mehr Glykogen besitzen, als die übrige Musculatur. Es wurde deshalb — nach dem Vorgange von Külz — das Thier, und zwar das ganze oder halbe, ohne Haut und Darm, mittelst Kalilauge verkocht, ein Bruchtheil der Lösung (¼—⅛) dann weiter behandelt.

Diese Methode ist an sich durchaus zweckmässig, man erfährt nur

Tabelle IX. Der Glykogenbestan

Nr.	Nr. auf Tab. III u. V	Operationstag	Gewicht	Blutzucker in Proc.	Nahrung	Versuchstag	Gew
							a) N
1	—	—	—	0,134	frei	11./11. 95.	21
2	—	—	2450	0,134	24 St. Hunger	28./10. 95.	24
							b) Entp
1	III, 37	12./11. 95.	2150	0,33	frei	13./11. 95.	–
2	III, 47	28./10. 95.	2450	0,3	24 St. Hunger	29./10. 95.	22
3	III, 30	22./4. 95.	1500	0,35	24 St. Hunger	23./4. 95.	–
4	III, 29	11./10. 94.	1500	0,35—0,2	frei	30./11. 94.	7
							c) Entp
1	V. 1	3./11. 94.	—	0,23—0,63	frei	14./11. 94.	–
2	V. 11	15./11. 94.	—	0,3	frei	19./11. 94.	–
3	V. 5	19./1. 95.	3700	0,15—0,46	Zucker	18./2. 95.	19

Es folgt aus diesen Versuchen, dass die Leber der Vögel nach der Pankreasexstirpation schnell an Glykogen verarmt: 24 Stunden danach wurde in ihr wenig oder keines gefunden, längere Zeit danach wurde auch trotz reichlicher Nahrungsaufnahme derselbe Befund erhoben. In der Musculatur scheint das Glykogen langsamer zu schwinden.

1) Cramer, Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. 1888. Bd. XXIV. S. 86.

2) Luchsinger, Notizen zur Physiologie des Glykogens. Pflüger's Archiv. Bd. XVIII. S. 474. Aldehoff, Ueber den Einfluss der Carenz auf den Glykogenbestand. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. S. 158.

schwer den Procentgehalt der Musculatur an Glykogen. Der Vorschlag Aldehoff's[1]), das Gewicht der frischen Knochen als das doppelte der nach dem Verkochen lufttrocken erhaltenen Knochen zu berechnen und von dem Gewicht des zu verkochenden Thieres zu subtrahiren, dürfte nicht sehr zu empfehlen sein. Auch das Verfahren von Prausnitz[2]), der für Hennen als Mittel von drei Untersuchungen die Musculatur gleich 43,9 Proc. des Thieres (exclusive Federn und Magen-Darminhalt) fand und danach in seinen Versuchen weiterhin berechnete, erscheint kaum besser.

Zunächst wurden einige entpankreaste, dann einige normale Thiere, die im übrigen möglichst unter denselben Bedingungen standen, auf ihren Glykogenbestand untersucht.

ormaler und entpankreaster Thiere.

ale Enten.

Leber		Leberglykogen			Glykogen im Thierrest in g	Bemerkungen
icht	Trockensubstanz	in g	Proc. der feuchten	Proc. der trock. Subst.		
65	28,35	0,154	0,323	1,13	0,56	Thier direct von Hofe genommen.
–	—	—	—	—	2,768	
·easte Enten.						
,4	32,25	0,0079	0,01705	0,05	0,242	Thier direct vom Hofe genommen.
,2	30,57	0,005	0,00996	0,0332	1,7	
,7	23,22	0	0	0	—	
,85	—	0	0	0	—	Thier direct vom Hofe genommen.
:easte Gänse.						
6	25,12	0,27	0,719	2,82	—	Thier direct vom Hofe genommen.
0	26,13	0	0	0	—	Thier direct vom Hofe genommen.
5	—	0	0	0	—	Thier erhält 75,0 Glykose, 2 Stunden danach todt.

Auch das normale Thier (a. 1) enthielt in der Leber wenig Glykogen, der Glykogengehalt der Muskeln schwankte — wie bekannt — ausserordentlich.

Gehen wir dann zu den Versuchen über, die bezweckten, durch Zuckereingabe Glykogenanhäufung hervorzurufen! Es wurden der Einfachheit halber nur Monosacharide gegeben: Glykose, Lävulose.

1) l. c. S. 142.

2) Ueber den zeitlichen Ablauf der Ablagerung und des Schwindens des Glykogens. Zeitschr. f. Bd. XXVI. S. 379.

Es wurde ferner auch Galactose gegeben, doch sind diese Versuche hier nicht angeführt, weil dieselben noch nicht abgeschlossen sind. Die Präparate waren stets chemisch rein.

Külz und seine Schüler haben Versuche an Vögeln, über das Verhalten des Glykogens im Hunger und bei Zuckereingabe, angestellt. Wenn dieselben auch meist an Hühnern, einige auch an Tauben ausgeführt sind, und die Resultate infolgedessen nicht ohne Weiteres auf Enten übertragen werden dürfen, so sind Hühner und Enten einander doch so nahestehend, dass sie sich in dieser Beziehung nicht sehr verschieden verhalten werden.

Aldehoff[1]) fand bei Hühnern nach dreitägigem Hungern in einem Falle in der Leber noch 0,0427 g = 0,18 Proc.; in einem anderen Falle, sowie in allen, in denen die Thiere länger, bis 10 Tage hungerten, nichts. Die Musculatur enthielt noch am 10. Tage 0,5 g = 0,11 Proc.

Hergenhahn's[2]) Hühner zeigten nach sechstägiger Carenz in der Leber bis 0,1314 g, in Procenten bis 0,95; in der Musculatur bis 1,7 g, bis 0,302 Proc.

E. Külz[3]) constatirte selbst nach siebentägigem Hungern in der Leber des Huhnes noch bis 0,16 g, bis 0,97 Proc. Glykogen; in der Musculatur bis 1,8 g. Prausnitz[4]) fand bei einer Henne nach dreitägigem Hungern in der Leber 0,013 g = 0,06 Proc., im übrigen Körper 0,377 g, davon in der Musculatur 0,247 g = 0,07 Proc.; nach viertägigem Hungern in der Leber 0,024 g = 0,13 Proc., im Rest Thier 0,537 g, davon in den Muskeln 0,342 g = 0,78 Proc.

Es kommen demnach bei diesen Vögeln nach 3 tägigem Hungern in der Leber stets nur geringe Mengen Glykogen, in der Musculatur hingegen selbst nach längerem Hungern noch beträchtliche Mengen vor.

Ueber den zeitlichen Verlauf der Glykogenablagerung in der Leber hat E. Külz[5]) die ersten genaueren Untersuchungen angestellt; er fand, dass das Maximum der Glykogenanhäufung bei Kaninchen um so früher auftrat, je geringer das eingeführte Zuckerquantum war, z. B. 5,0 Rohrzucker nach 8 Stunden; bei 21,0 nach 16 bis 20 Stunden.

---

1) l. c. S. 154.

2) Ueber den zeitlichen Verlauf der Bildung, resp. Anhäufung des Glykogens u. s. w. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVII. S. 215.

3) Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Marburger Festschr. 1891. S. 88.

4) l. c. S. 380.

5) Beiträge zur Lehre von der Glykogenbildung in der Leber. Pflüger's Archiv. Bd. XXIV.

Prausnitz [1]) untersuchte die Anhäufungsverhältnisse bei Hennen: er stellte fest, dass bei Rohrzuckereingabe von 23—34 g das Maximum der Glykogenablagerung nach 12—24 Stunden statt hat, sie begann bald nach der Eingabe, bereits 36 Stunden danach war keine Vermehrung mehr nachweisbar. Hergenhahn bestätigte, dass, je geringer die eingeführte Menge Rohrzuckers ist, um so schneller die maximale Anhäufung von Glykogen in der Leber stattfindet; die Werthe betragen bei 10, 20, 30 g Zucker: 12, 15, 20 Stunden. Für 10 g Rohrzucker fand Külz [2]) denselben Zeitwerth. Das Maximum des Muskelglykogens fand Hergenhahn, unabhängig von der Grösse der Zuckereinfuhr, nach 20—24 Stunden: je grösser die eingeführten Zuckermengen waren, um so näher rückten die Zeiten für die maximale Anhäufung in Leber und Muskel, bis sie bei 30 g gleich wurden.

An dieser Stelle ist noch als hiermit nicht übereinstimmend hervorzuheben, dass ein anderer Schüler von Külz, Schmelz [3]) bei Rohrzuckerfütterung (20 g) nach 16 Stunden und selbst nach 36 Stunden noch keine deutliche Vermehrung des Glykogengehaltes im M. pectoralis der Hühner fand.

Ich liess im Allgemeinen die entpankreasten, wie die normalen Thiere 3 Tage hungern; sie erhielten im Käfig sitzend nur Wasser. Sie länger hungern zu lassen, erschien nicht zweckmässig, erstens weil die entpankreasten Thiere sonst etwas schwach würden, zweitens weil diese Thiere bereits 24 Stunden nach der Operation kaum noch Glykogen in ihrer Leber haben — wie oben gezeigt —, während sich in ihrer Musculatur in 5 oder 6 Tagen wohl nicht viel weniger befinden wird als nach 3.

Es ist mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, Enten grössere Zuckermengen beizubringen. Von selbst saufen sie von einer Zuckerlösung nicht viel. Giesst man ihnen dieselbe mittelst der Sonde in den Oesophagus, so brechen sie oft. Man kann dies verhindern, indem man um das obere Ende des Speiserohrs eine Ligatur legt. Indess ist dies immerhin ein Eingriff, der das Thier schwächt, zumal wenn man ausserdem noch den Mastdarm zubindet. Giesst man öfters kleinere Mengen ein, so erbrechen die Thiere meist nicht.

Die Thiere erhielten, wo es nicht anders angegeben ist, den Zucker in 50 proc. Lösung mittelst der Sonde. Den mit Zucker gestopften Thieren wurde meist kurz vor dem Tode Blut entzogen; wo die Flügelarterie nicht genügend lieferte, wurde es schnell aus dem Herz entnommen. Alsdann wurde, stets möglichst schnell nach der Tödtung des Thieres, die Leber herausgenommen und verarbeitet.

Bei Laevuloseeingabe sind die Zuckerbestimmungen im Blut und Urin — Titrirung und Polarisation — auf Dextrose berechnet.

---

1) l. c. S. 401.
2) Beiträge u. s. w. Festschr. S. 103.
3) Experimentelle Kritik u. s. w. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. S. 180.

Tabelle X. Glykogen-Anhäufungs

Nummer	Gewicht	Hungertage	Gewicht	Versuchstag	Eingegeb. Zucker-quantum	Versuchsdauer in Stunden	Blutzucker bei Tod	Urin: in Stunden	Urin: Quantum	Urin: Spec. Gewicht	Urin: Reduction resp. Polarisation
1	—	3	1270	21./3. 95.	Glykose 50,0 in 1 Dosis	10	0,44	5 5 weiteren	80 20	1060 1045	+ 14,0 + 11,4
2	1400	3	1300	12./3. 95.	100,0 in 1 Dosis	8	—	$1^1/_2$ 1	0,5 5	— —	0 stark
3	1350	3	1800	25./3. 95.	70,0 erst 1, dann 2stdl. 10,0	11	0,188	$2^1/_2$ $2^1/_2$ $3^1/_2$ $2^1/_2$ bei Tod in Kloake	13 100 60 50 27,6	— 1016 1014 1007 1005	0 + 2,5 + 1,4 + 0,3 0 — 0,4
4	1350	3	1250	27./5. 95.	35,0 1—2stdl. 5,0	13	0,22	4 9	10 18	— —	0 Spur Red. + 0,1
5	1500	3	1250	30./5. 95.	Lävulose 35,0 $1^1/_2$— 2stdl. 5,0	13	0,18	$4^1/_2$ $8^1/_2$	47 5	— —	0 — 1,0 titr. 0,75

Tabelle XI. Glykogen-Anhäufungs

Nummer	Nr. auf Tab. II u. III	Operationstag	Gewicht	Blutzucker in Proc.	Gewicht	Hungertage	Gewicht	Versuchstag	Eingegebenes Zucker-quantum	Versuchsdauer in Std.	Blutzucker bei Tod	Urin: in Stunden	Urin: Quantum	Urin: Spec. Gew.	Urin: Reduction, resp. Polarisat
1	III, 75	1./3. 95.	—	0,20 0,18	—	3	1800	4./3. 95.	Gly- kose 50,0 in 1 Dosis	8	—	3 2 weiter. 1 2	72 76 16 18	1028 1029 1029 1033	+ 3, + 7, + 7, + 8,
2	III, 80	8./3. 95.	1840	0,15	1840	3	1700	11./3. 95.	200,0 in 2 Dosen	5	—	3 1 1 b. Tod in Kloake	0 7 10,5 17,0	— — — —	— + 3,9 + 3,2 + 3,7
3	III, 44	6./3. 95.	—	0,3	—	2	—	8./3. 95.	100,0 in 1 Dosis	6	—	2 1 1 2 bei Tod in Klo- ake	22 25 10 50 16	— — — — —	0 + 4,0 + 5,6 + 3,6 + 4,0
4	III, 1	25./7. 95.	1800	0,71 0,30 0,30	1550	3	1250	1./8. 95.	40,0 1—2 stdl. 5,0	11	0,86	$8^1/_2$ $2^1/_2$	117 0	— —	+ 4,6 —

ersuche an normalen Enten.

	Leber	Leberglykogen			Muscul. (Pectoralis) Glykogen			Bemerkungen
-ht	Trock.-Subst.	in g	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	Trock.-Subst.	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	
,5	30,65	1,35	4,435	14,47	32,39	—	—	Oesoph. zu. Urin und Stuhl. Thier dauernd munter.
,0	31,04	0,344	1,111	3,579	28,69	0,171	0,595	Oesoph. und Darm zu. Thier bald darauf schwach, später comatös. Im Darmkanal 25,5 g Zucker. Nach $2^1/_2$ Stunden kein Urin mehr.
,0	33,17	9,394	15,657	47,17	25,603	1,058	4,134	Darm zu. Thier dauernd munter.
1	31,80	6,708	12,869	40,47	25,751	0,712	2,767	Nach 4 Stunden Darm zu. Thier munter.
5	36,724	7,859	12,574	34,541	24,074	—	—	Nach $4^1/_2$ Stunden Darm zu. Thier munter.

ersuche an entpankreasten Enten.

	Leber	Leberglykogen			Muscul. (Pectoralis) Glykogen			Bemerkungen
-ht	Trock. Subst.	in g	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	Trock.-Subst.	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	
5	24,20	0,229	0,503	2,08	—	—	—	Oesoph. und Darm zu. Nach 7 Std. Thier schwach, später Coma.
8	30,10	0,235	0,790	2,624	32,3	—	—	Oesoph. und Darm zu. 2. Dosis nach 4 Std. Danach Coma.
4	29,9	0,296	0,785	2,622	29,5	0,063	0,210	Oesoph. und Darm zu. Nach 5 Std. Coma.
,5	37,40	0,001	0,0031	0,008	29,6	0	—	Thier bald schwach. Nach $8^1/_2$ Std. Darm zu; Coma. Blut aus Herz.

Nummer	Nr. auf Tab. II u. III	Operationstag	Gewicht	Blutzucker in Proc.	Gewicht	Hungertage	Gewicht	Versuchstag	Eingegebenes Zuckerquantum	Versuchsdauer in Std.	Blutzucker bei Tod	Urin: in Stunden	Urin: Quantum	Urin: Spec. Gew.	Urin: Reduction, resp. Polarisat.
5	III. 59	8./4. 95.	1380	0,14 0,24	1200	3	1000	29./4. 95.	90,0 4×1 stdl. 15,0 n. 2 Std. 30,0	7	—	7	63	1030	+6,2
6	III. 69	23./4. 95.	1500	0,16 0,20 0,19	900	3	750	13./5. 95.	35,0 1 stdl. 2× 10,0; 2×7,5	5¹/₄	0,46	5¹/₂	36	—	+4,0
7	III. 62	11./3. 95.	1800	0,22 0,15 0,15 0,18	1400	3	1050	23./4. 95.	75 2 stdl. 15,0	10	0,997	2 2 6 bei Tod in Kloake	120 30 36 37	1025 — 1030 —	+4,2 +5,6 +6,1 +5,2
8	III. 4	25./4. 95.	2000	0,50 0,55 0,64	1400	1	1300	3./5. 95.	90,0 stdl. 10,0	10	3,8	1 1¹/₂ 2¹/₂ 5	15 10 31 40	— — — —	0 +2,5 +4,0 +6,2
9	—	26./3. 95.	1550	—	—	1	1500	27./3. 95.	85,0 allmähl.	10	0,32	2 8	18 60	— 1040	0 +7,4
10	III. 58	18./7. 95.	2000	0,24 0,21	1600	3	1400	29./7. 95.	45,0 1, resp. 1¹/₂ stdl. 5,0	13	0,32	5¹/₂ 7¹/₂	42 0	— —	+0,3 —
11	II. 5	15./9. 94.	—	0,15 0,15	—	3	1400	16./4. 95.	120,0 stdl. 15,0	9	—	1 2 1 1 2 2	5 110 85 70 115 100	— 1026 1025 1025 1032 1030	0 +5,4 +5,5 +1,9 +4,0 +2,3
12	III. 49	10./5. 95.	1400	0,21 0,30	1200	3	1000	21./5. 95.	87,5 Lävulose	13¹/₂	0,6	10¹/₂ 1¹/₂ 1¹/₂	300 8,0 5,0	1025 — —	—9,5 —7,0 —5,0 titr. 3,0
13	III. 60	31./5. 95.	1700	0,23	1650	3	1250	10./6. 95.	45,0 Lävul. 1¹/₂ stdl. 5,0	13	0,166	9 4	16 18,5	— —	—1,6 titr. 0,8 —3,2 titr. 1,66

Leber		Leberglykogen			Muscul. (Pectoralis) Glykogen			Bemerkungen
:-:ht	Trock. Subst.	in g	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	Trock.-Subst.	in % d. feucht.	in % d. trock. Subst.	
6	31,29	0,077	0,326	1,042	—	—	—	Mehrmals Erbrechen, das Erbrochene wieder eingegossen. Nach 3 Std. Oesoph. zu. Nach 7 Std. Coma. Bei Tod in Darmtractus 186 ccm, 1094 spec. Gewicht und 25,4 Proc. Zucker. Urin u. Stuhl.
55	28,38	0,149	0,900	3,136	—	—	—	Nach 4 Std. Erbrechen, Erbr. wieder eingegossen, dann Thier schwach. 1 Std. danach 94 ccm erbrochen, 17 Proc. Zucker. Coma. Blut aus Herz. Urin und Stuhl.
36	24,8	0,238	1,114	4,489	24,6	0,140	0,569	Nach 4 Std. Thier schwach, bricht öfters, Erbrochenes wieder eingegossen. Urin und Stuhl. Coma.
6	28,48	0,471	1,44	5,056	26,25	0,137	0,482	Nach 6 Std. Thier schwach, nach 8 Std. Coma. Blut sehr dick und dunkel. Urin und Stuhl.
7	27,4	0,646	2,07	7,47	28,21	0,406	1,44	Thier erhält 15,0 Zucker, bricht, säuft wieder. Nach 2 Std. Darm zu, dabei per Spritze 20,0 Zucker in Dünndarm. Danach stündlich 10,0 Zucker gesoffen, 5 mal. Bei Tod Thier etwas schwach.
5	29,54	7,078	11,76	39,61	28,61	0,544	0,901	Nach $5^1/_2$ Std. Darm zu. Bei Tod Thier etwas schwach.
1	32,21	4,186	11,283	35,03	28,69	0,402	1,399	Pankreas allein, ohne Duod. exstirpirt. Die 2 ersten Zuckerdosen eingegossen, Rest gesoffen. Bei Tod Thier munter. Urin u. Stuhl.
1	30,133	1,492	6,189	20,539	27,561	0,151	0,547	Früh 6 Uhr 10,0 Lävulose per Sonde, um $6^1/_2$, $7^1/_2$, $9^1/_2$ Uhr je 10 Läv. in 40 Flüssigkeit gesoffen, darauf Thier etwas schwach. Um 1, $2^1/_2$, $3^1/_2$ Uhr dasselbe gesoffen, Thier munter, beisst. 4 Uhr per Sonde 5 Zucker in 20 Wasser, um $4^1/_2$ Uhr $12^1/_2$ in 40 Waaser, darauf etwas erbrochen, wieder eingegossen. Urin und Stuhl.
5	30,542	3,887	9,841	32,221	26,781	0,205	0,767	Nach 9 Std. Darm zu.

Die Thiere wurden anfangs direct nach der Pankreasexstirpation zum Hungern eingesetzt und der Versuch dann begonnen, später wurde 8 Tage und länger gewartet, um die unmittelbaren Folgen vorübergehen zu lassen. Es wurde zunächst in einmaliger Dosis einer Ente (Tab. XI, Nr. 1) 50 Grm. Glykose eingegeben. Das Thier musste bereits nach 8 Stunden umgebracht werden, da es zu sterben drohte: es hatte wenig Glykogen in der Leber. Die folgende Ente (Nr. 3) erhielt 100 Grm. Glykose; auch hier kam es zu keiner irgend erheblichen Ablagerung, ebensowenig als 200 Grm. eingegeben wurden (Nr. 2). Leider nöthigte der Zustand der Thiere, dieselben verhältnissmässig früh umzubringen.

Die Controlversuche an gesunden Enten befriedigten nun in keiner Weise. Es wurde bei 50 resp. 100 Grm. Zuckereinfuhr (Tab. X, Nr. 1 u. 2) keine entsprechende Menge Glykogen in der Leber gefunden, in ersterem Falle eine mässige, in letzterem eine sehr geringe.

Ich gab deshalb das Verfahren der einmaligen Zuckereinführung auf, und flösste den Thieren öfters kleinere Mengen ein. Diese wurden von den gesunden Enten stets gut, von den entpankreasten auch besser ertragen als die einmaligen grossen Dosen. Es ergaben sich so die folgenden Resultate:

1. Enten, deren Pankreas ausgeschaltet ist, sind ausser Stande bei Einfuhr von Glykose irgend erhebliche Mengen von Glykogen in der Leber und Musculatur abzulagern. In einem Falle (4) ist das Ergebniss ein solches, dass man von einem Fehlen des Glykogen sprechen kann: in der Leber 0,001 Grm., im Muskel kein Glykogen. Es ist dies der Fall mit der höchsten beobachteten Hyperglykämie. In den übrigen Fällen kam eine geringe Ablagerung in der Leber zu Stande. Die beiden höchsten Werthe (Fall 8 u. 9) kamen — wohl zufällig — bei den Thieren vor, die nur einen Tag gehungert hatten; denn bereits nach 24 Stunden war ja sonst die Leber entpankreaster Thiere glykogenarm. Die Annahme, dass in diesen Fällen vielleicht kleine Pankreasreste zurückgeblieben sind, ist mit Rücksicht auf den Blutzuckerwerth (Fall 8) nicht aufrecht zu erhalten.

Hingegen häufen nach Lävuloseeingabe die Thiere reichliche Mengen Glykogens an, aber wohl auch weniger als normale.

Zur Erklärung des hier erwähnten Verhaltens der Thiere kommen drei Möglichkeiten in Betracht:

a) Die gleiche Thatsache ist — wie schon oben S. 305 bemerkt — für Hunde mit Pankreasexstirpation bereits von Minkowski festgestellt; auch bei diesen häufte die Leber nur nach Lävulose-, nicht nach Dextrosezufuhr Glykogen an. Doch erscheint diese gleiche Stö-

rung der Glykogenbildung bei den Vögeln mit Pankreasexstirpation in einem völlig anderen Lichte! Denn bei den Hunden konnte man das Fehlen des Glykogens in der Leber als Folge des Zuckerverlustes ansehen: der Organismus, die Leber des Hundes ohne Pankreas verarmt an Glykogen, weil der Hund den Zucker, den er nicht zersetzen kann, fortdauernd ausscheidet; bei Lävulosezufuhr häuft er Glykogen an, weil er diese zersetzen kann. Bei den Vögeln braucht kein Zuckerverlust zu bestehen, die Thiere verbrauchen den Zucker, und doch häuft die Leber kein Glykogen nach Glykosefütterung an. Diese Störung ist also hier jedenfals nicht Folge des Zuckerverlustes, sie erscheint, sofern wir ihre Beziehung zu letzterem ins Auge fassen, als die primäre Störung.

Minkowski[1]) hält für die Hunde ohne Pankreas eine primäre Störung der Glykogenbildung in der Leber für unwahrscheinlich. Er glaubt, dass das wie zu normalen Zeiten in der Leber gebildete Glykogen in ihr nicht festgehalten wird, weil infolge des gestörten Zuckerverbrauchs nach der Pankreasausschaltung im Körper beständig ein lebhaftes Bedürfniss nach Zucker besteht, welches Bedürfniss durch den zwar reichlich circulirenden, aber nicht verbrauchsfähigen Traubenzucker nicht gestillt wird. Lävulose befriedigt dies Zuckerbedürfniss, da sie auch ohne Mitwirkung des Pankreas verbraucht werden kann; deshalb erfolgt bei Lävulosefütterung Glykogenanhäufung.

Man könnte, wenn man sich auf den Boden dieser Theorie des Zuckerbedürfnisses stellt, übrigens auch annehmen, dass es zur Bildung von Glykogen in der Leber überhaupt erst dann kommt, wenn dieses Bedürfniss gestillt ist.

Im Sinne dieser Minkowski'schen Auseinandersetzung kann freilich auch bei den Vögeln ein Zuckerhunger der Organe bestehen; denn der Zucker wird möglicher Weise auf anderen als den normalen Wegen verbraucht, und hierdurch vielleicht dem Zuckerbedürfniss doch nicht abgeholfen.

Doch ist dies Zuckerbedürfniss der Organe in dem von Minkowski aufgestellten Sinne durchaus hypothetisch.

b) Nur die Glykogenbildung in der Leber aus eingeführtem Traubenzucker ist aufgehoben, die geringen gefundenen Glykogenmengen stammen aus während des Versuchs zersetztem Körpereiweiss. Dies Glykogen wird durch reichlich eingeführten Traubenzucker vor dem Verbrauche geschützt: Ersparnisstheorie.

Es lässt sich dieselbe auch bei unseren entpankreasten Enten

1) l. c. S. 179.

nicht ohne Weiteres von der Hand weisen. Die Glykogenwerthe nach Glykoseeinfuhr sind derartige, dass sie sich leicht aus dem in der Versuchszeit erfolgten Eiweissumsatz erklären lassen. Untersuchungen über letzteren wurden zwar nicht angestellt, doch dürfte derselbe nach dem Vergleich mit anderen Thieren jedenfalls nicht geringer sein nach der Pankreasexstirpation als in der Norm.

Ich halte diese Erklärung aus folgendem Grunde auf meine Versuche nicht für anwendbar: Wenn aus dem Körpereiweiss nach der Pankreasexstirpation in irgend beträchtlicher Menge Glykogen in der Leber abgelagert wird, so wäre zu erwarten, dass der erhöhte Blutzuckergehalt sinkt, sobald kein Kohlehydrat aus dem Darmkanal nachgeliefert wird, d. h. im Hungerzustand. Wir sahen nun aber, dass selbst nach dreitägigem Hungern der Werth des Blutzuckers nicht merklich sank, geschweige denn zur Norm herabging. Die Constanz desselben kann kaum anders als durch Nachschub von Zucker aus dem während des Hungerns zerfallenen Körpereiweiss erklärt werden. Dass aus dem Körpereiweiss erst Glykogen in der Leber gebildet, dann dieses weiter gegeben wird, ist — nach dem im vorhergehenden Abschnitt Besprochenen — zurückzuweisen.

c) Die Glykogenbildung aus eingeführtem Traubenzucker in der Leber ist bei den Vögeln nach Pankreasexstirpation meist nicht ganz aufgehoben, stets aber stark beschränkt. Die Glykogenbildung aus dem Zucker, der aus dem Eiweissumsatz gebildet wird, verhält sich ebenso.

Ich möchte diese Erklärung bis jetzt für die wahrscheinlichste halten.

2. In einem Falle (10) kam es nach Traubenzuckereinfuhr zu reichlicher Glykogenablagerung. Die Blutzuckerwerthe waren in diesem Falle 24 Stunden nach der Pankreasexstirpation 0,24 Proc., nach 8 Tagen 0,21 Proc., also deutlich, aber wenig vermehrt. Es kann für diesen Versuch fraglich erscheinen, ob das Pankreas total exstirpirt war. Ist für das Fehlen des Pankreas charakteristischer das Verhalten des Blutzuckers oder das des Glykogens? Es ist diese Entscheidung um so dringender, als in anderen Fällen, in denen der Blutzucker dieselbe geringe Höhe erreichte oder sogar darunter blieb, kein Glykogen abgelagert wurde.

Es ist gewiss misslich, wenn man die Wahl hat zwischen einerseits negativem Ergebniss — Fehlen des Glykogenansatzes — und andererseits positivem — Blutzuckervermehrung — sich für das negative Resultat zu entscheiden; indess ist das Verhalten des Glykogens sowohl wie der Zustand des ganzen Thieres in diesen Fällen ein so

überaus bemerkenswerthes, dass ich auf dieses mehr Gewicht legen möchte. Anders wäre wohl die Lage, wenn die Glykogenanhäufung nach Traubenzuckereinfuhr in einem Falle eingetreten wäre, in dem die Blutzuckerzunahme eine starke war.

Ich möchte demnach meine Ansicht dahin zusammenfassen: bei solchen Enten, bei denen unter zweckmässigen Bedingungen kein Glykogenansatz erfolgt, ist stets die Pankreasfunction als erloschen anzusehen. In diesen Fällen ist der Blutzucker nach der Pankreasexstirpation nur höchst selten gar nicht vermehrt; es kommen aber auch Fälle vor, in denen der Blutzucker nach der Operation eine mässige Vermehrung zeigt (bis 0,24 Proc.), ohne dass wir berechtigt sind, das Pankreas für total ausgeschaltet zu halten.

Fall 11 betrifft eine Ente, die bei alleiniger Entfernung des Pankreas nach Traubenzuckereinfuhr reichlich Glykogen anhäufte. Sie verhielt sich also genau wie dies Minkowski[1]) in einem solchen Falle beobachtet hat.

3. Der eingegebene Zucker steht in keinem directen Verhältniss zu der gefundenen Glykogenanhäufung. Es ist zwar schwierig, beides mit einander zu vergleichen; wir wissen nämlich meist nicht, in welcher Zeit in dem einzelnen Falle das Maximum der Ablagerung stattfindet. Nur für einmalige Eingabe mässiger Mengen Rohrzucker liegen — wie bereits besprochen — genügende Untersuchungen vor.

Jedenfalls folgt aus den vorliegenden Versuchen, dass die Glykogenanhäufung innerhalb einer bestimmten Zeit eine erheblich geringere zu sein scheint, wenn man den Zucker in einmaliger Dosis giebt, als wenn man dieselbe Menge innerhalb derselben Zeit in zahlreichen Einzeldosen giebt (Tab. X, Nr. 1, 2, 3, 4). Dass das Maximum um so später liegt, je grösser das Zuckerquantum ist, war längst bekannt.

Der Zustand der entpankreasten Thiere erlaubte es nicht, sie, und infolge dessen auch die Controlthiere, länger leben zu lassen.

4. Ueber das Verhalten des Muskelglykogens ergeben diese Versuche nichts Besonderes.

5. Die entpankreasten Thiere, welche auf grosse Mengen eingeführten Zuckers kein Glykogen anhäufen, zeigen fast sämmtlich eine ausserordentliche Zunahme des Blutzuckers. In einem Falle (9) ist die Höhe desselben nur 0,32 Proc., ein Werth, wie er auch bei normalen Thieren unter denselben Bedingungen vorkommt. In weiteren Fällen beträgt er 0,46, 0,86, 0,997 Proc.; in einem Falle (8) erreicht

1) l. c. S. 164.

er die enorme Höhe von 3,8 Proc., ein Werth, wie er wohl noch nie beobachtet sein dürfte. In einem Falle wurde auch bei Lävulosefütterung (12) ein ziemlich stark erhöhter Zuckergehalt des Blutes gefunden (0,6 Proc.); es spricht auch dies dafür, dass die Umwandlung der Lävulose in Glykogen bei entpankreasten Thieren nicht in demselben Grade wie bei normalen vor sich geht, um so mehr, als in diesem Falle verhältnissmässig wenig Glykogen (1,492 g) zur Anhäufung kam.

Bei normalen Thieren wurde in einem Falle (1) nach einmaliger Glykoseeinfuhr von 50 g ein Blutzuckergehalt von 0,44 Proc. gefunden, in drei anderen Fällen bei allmählicher Einfuhr von Glykose und Lävulose 0,18, 0,188, 0,22 Proc. Die Ente ohne Pankreas und Duodenum, die Glykogen ablagerte (10), zeigte 0,32 Proc. Zucker im Blut.

Die starke Vermehrung des Blutzuckers beweist mit Sicherheit, dass der eingeführte Zucker resorbirt worden ist, dass nicht etwa eine Störung der Zuckerresorption bei den entpankreasten Thieren die Ursache des Fehlens des Leberglykogens ist. Wir müssen vielmehr letzteres mit als die Ursache der grossen im Blute befindlichen Zuckermengen ansehen: der in den Intestinaltractus eingeführte Zucker kann nicht als Glykogen in der Leber aufgestapelt werden, gelangt infolge dessen schnell in ungeheueren Mengen in das Blut.

6. Die Thiere, welche die starke Erhöhung des Zuckergehaltes des Blutes zeigen, gerathen in einen Zustand von Coma: sie werden ziemlich plötzlich schwach, setzen sich hin, strecken oft die Beine nach hinten aus. Normale Thiere stehen auch im Käfig fast andauernd; wenn sie sitzen, halten sie stets die Beine unter dem Leib. Auch operirte verhalten sich, bis sie recht schwach sind, ebenso.

Dann lassen die Thiere den Kopf hängen, anfangs heben sie ihn von Zeit zu Zeit wieder in die Höhe, schliesslich hängt er dauernd herab; der Hals ist dabei fest, tonisch contrahirt. An den übrigen Muskeln wurden tonische Krämpfe seltener beobachtet, klonische überhaupt nie. Häufig erfolgt Erbrechen. Der Cornealreflex ist abgeschwächt, schliesslich selbst aufgehoben. Das Herz schlägt dabei weiter, oft nicht schwächer als normal, zuweilen unregelmässig; die Frequenz ist nicht deutlich geändert; aus den Arterien spritzt das Blut kräftig.

In diesem Zustande, der zunächst den Eindruck macht, als würden die Thiere bald sterben, leben sie oft noch Stunden lang. Meist wurden sie bald darnach getödtet. Es handelt sich hier um ein Coma, welches wahrscheinlich durch Ueberzuckerung des Organismus, durch directe Schädigung des Centralnervensystems durch den Zucker herbeigeführt wird. In jedem darauf untersuchten Falle von solchem Coma war

der Blutzuckergehalt bei den Thieren stark erhöht, und bei so hohem Zuckergehalt im Blute fehlte das Coma nie. Andere Substanzen, die das Coma vielleicht hervorrufen könnten, wurden nicht gefunden: Oxybuttersäure, Milchsäure, Aceton, Diacetsäure.

Nicht so leicht ist es nun, den Werth des Blutzuckers zu ermitteln, bei dem das Coma auftritt. Denn wenn bei einem Coma ein gewisser Blutzuckergehalt gefunden wird, so weiss man nie, wie derselbe beim Eintreten des Zustandes war. Beweisend sind schliesslich — wie dies auch seiner Zeit bei der Besprechung des Urins als für diesen geltend bemerkt wurde — nur die höheren Werthe, bei denen es nicht zum Coma kommt: so wurde bei 0,7 Proc. kein Coma beobachtet, bei 0,86 Proc. (Fall 4) trat es bereits auf. Die Grenze scheint demnach etwa bei 0,8 Proc. zu liegen.

In einem Falle kam es auch bei einem gesunden Thiere zum Coma (Fall 2). Der Ente war nach 100 g Glykoseeingabe Oesophagus und Mastdarm unterbunden worden; sie wurde bald darauf schwach, später tief comatös. Der Urin war noch 1½ Stunde zuckerfrei, dann liess sie in einer Stunde 5 cm mit starker Reduction, darnach überhaupt keinen mehr. Leider wurde das Blut hier nicht untersucht.

Wir müssen annehmen, dass in diesem Falle eine ausserordentlich schnelle Aufnahme des Zuckers stattfand, der weder die Glykogenbildung, noch die Ausscheidung durch den Urin gewachsen war; so kam es, da andere natürliche Wege, Erbrechen und Stuhlentleerung, dem Thiere abgeschnitten waren, auch hier ausnahmsweise zur Vergiftung. Ist erst einmal das Coma eingetreten, so scheint die Niere nicht mehr zu functioniren.

7. Die Beobachtung des Urins zeigt, dass bei reichlicher Zuckerzufuhr auch bei Enten reichliche Zuckerausscheidung zu Stande kommt. Die Fälle, in denen Urin und Stuhl zusammen aufgefangen wurden, sind zu vernachlässigen, weil bei den hohen Zuckerdosen stets beträchtliche Zuckerentleerung durch den Darm erfolgt.

Bei normalen Thieren enthielt der Urin bis 2,8 Proc. Zucker (Fall 3), in anderen Fällen (2 u. 4) nur wenig. Indess kann man diese Thiere, genau genommen, nicht mehr als normal bezeichnen, da ihr Anus verschlossen war; es erscheint höchst zweifelhaft, ob dieselben bei offenem Darm überhaupt Zucker durch den Urin ausscheiden würden.

Bei entpankreasten Enten wurden bis 8,7 Proc. Zucker im Harn gefunden (Fall 1), jedenfalls meist erheblich mehr als bei normalen.

Auch bei den hohen Lävulosedosen konnte — wie seiner Zeit bei

kleineren — nach der Pankreasexstirpation nur Lävulose, nicht Glykose im Urin nachgewiesen werden.

Fassen wir nun die im Vorhergehenden gefundenen und besprochenen Erscheinungen zusammen, so ergiebt sich als das Bild, welches die Enten und Gänse nach der Pankreasexstirpation bieten, Folgendes:

Die Enten ertragen die Exstirpation von Pankreas und Duodenum im Allgemeinen gut. Bald nach der Operation, in der Regel innerhalb 24 Stunden, ist der Gehalt des Blutes an Zucker stark vermehrt, bis zu Werthen von 0,7 Proc., um dann meist allmählich zu sinken; in manchen Fällen ist die Erhöhung eine mässige, in wenigen auch überhaupt nicht deutlich.

Zucker tritt im Urin selten auf, in etwa 7 Proc. der Fälle, meist nur vorübergehend, stets in geringer Menge.

Dabei resorbiren die Thiere die Nahrung schlecht und magern auch bei reichlicher Nahrungsaufnahme stark ab, besonders das Fettpolster schwindet vollkommen.

Führt man ihnen direct Zucker zu, so scheiden sie leicht Zucker im Urin aus, während normale nur schwer — vielleicht gar nicht — dazu zu bringen sind; jedoch verbrauchen sie auch von eingeführtem Zucker das meiste. Giebt man ihnen sehr grosse Zuckermengen, so steigt der Blutzucker stark, gelegentlich zu ganz ungeheuerer Höhe; die Thiere verfallen in ein Coma, in dem sie schliesslich sterben.

Die Fähigkeit, aus eingeführter Glykose in der Leber Glykogen anzuhäufen, ist bei den entpankreasten Thieren entweder verloren gegangen oder sehr stark eingeschränkt. Nach Eingabe von Lävulose wird hingegen Glykogen abgelagert, doch auch weniger als normal.

Die Gänse verhalten sich bis auf die vorne angeführten Unterschiede ebenso.

Ist man nun berechtigt, diesen pathologischen Zustand der Vögel nach der Pankreasexstirpation Diabetes mellitus zu nennen? In der eigentlichen Bedeutung dieses Wortes gewiss nicht; denn für gewöhnlich geht kein Zucker durch!

Indess man braucht die Thiere ja nur unter entsprechende Ernährung zu setzen (Zuckereingabe), so geht bei ihnen Zucker durch, während bei normalen bei derselben Diät keine Zuckerausscheidung erfolgt. Und bei manchen sehen wir Glykosurie bereits bei der gewöhnlichen Nahrung auftreten.

Andererseits giebt es doch genug menschliche Diabetiker, deren Harn unter Diät zuckerfrei ist. Niemand wird sie nur aus diesem Grunde nicht mehr diabetisch nennen wollen! Will man etwa nur in

den Fällen, wo dauernd oder auch vorübergehend Glykosurie bestand, von Diabetes reden und bei den anderen, die im Uebrigen dieselben Symptome boten, sogar stärkere Hyperglykämie, nicht? Wo will man denn die Grenze setzen, da doch alle denkbaren Uebergänge vorkommen?

Jedenfalls kann das Verhalten des Urins der entpankreasten Vögel, in Anbetracht der anderen beobachteten Erscheinungen, kein Grund sein, um einen principiellen Gegensatz zwischen Säugethieren und Vögeln nach der Pankreasexstirpation zu setzen, um eventuell dem Symptomencomplex bei den Vögeln den Namen Diabetes mellitus zu verweigern.

Die Hyperglykämie ist bei den Vögeln in hohem Maasse ausgesprochen; auf sie dürfte bestimmt, da sie das ursächlich dem uns noch unbekannten Ursprunge des Diabetes mellitus Näherliegende ist, mehr Gewicht zu legen sein, als auf die Zuckerausscheidung im Urin.

Und dann das so überaus charakteristische Verhalten der Thiere bei der Glykogenbildung! Sie zeigt uns, dass hier im Organismus des Vogels und des Säugethieres dieselbe pathologische Verschiebung, dieselbe Störung in der Vertheilung der im Körper circulirenden Kohlehydrate besteht.

Ein principieller Unterschied besteht aber doch; wir kommen dabei — nachdem wir die Berechtigung, von Vogeldiabetes nach der Pankreasexstirpation auch da zu sprechen, wo keine Glykosurie besteht, glauben nachgewiesen zu haben — nochmals auf den Blutzucker und Urin zurück: es ist dies die Fähigkeit des Zuckerverbrauches.

Minkowski's[1]) entpankreaste Hunde schienen auf der Höhe des Diabetes eingeführten Traubenzucker annähernd quantitativ wieder auszuscheiden, also keinen zu verbrauchen. Auch bei reiner Fleischkost und im Hunger wurde reichlich Zucker ausgeschieden, vielleicht sogar der sämmtliche aus Eiweiss[2]) gebildete. Es schien selbst das Glykogen, welches zu normalen Zeiten in der Leber aufgestapelt worden war, nach der Pankreasexstirpation nicht mehr verbraucht zu werden, sondern auch als Zucker durch den Urin abzugehen.[3])

Allerdings sank, wenn das Thier sich dem Tode näherte, die Zuckerausscheidung, und zwar in stärkerem Verhältniss als die Stickstoffausscheidung; indess ist die Ursache dieses Verhaltens noch nicht aufgeklärt, es scheint nach Minkowski's[4]) Untersuchungen nicht auf

1) l. c. S. 106.
2) l. c. S. 102.
3) l. c. S. 101.
4) l. c. S. 110.

Aufhebung der Eigenschaft des Körpers, Zucker zu verbrauchen, zu beruhen.

Bei dem Hunde ist also nach der Pankreasexstirpation das Vermögen, den Zucker zu verbrauchen, anscheinend vollkommen aufgehoben, jedenfalls ausserordentlich beschränkt.

Betrachten wir hingegen die Enten und Gänse! Die meisten schieden keinen Zucker aus, sie verbrauchten ihn also; denn sonst hätte er sich doch irgendwo ansammeln müssen, was nicht der Fall war.

Selbstverständlich soll damit keineswegs gesagt sein, dass sie ihn in normaler Weise verbrauchten. Darüber können nur weitere Untersuchungen, eventuell auch Respirationsversuche, entscheiden. Ich glaube, dass sie ihn schliesslich auf irgend eine Weise — ob auf normale, weiss ich nicht — vollkommen verbrannten; denn er wurde weder als Fett, noch als andere Substanz irgendwo nachgewiesen oder ausgeführt. Jedenfalls wird der Zucker verbraucht, denn er nimmt nicht überhand, obwohl doch aus der Nahrung und aus dem zerfallenden Körpereiweiss andauernd neuer hinzukommt.

Der Zuckerverbrauch kann nicht einmal sehr erheblich verlangsamt sein gegenüber der Norm, da sonst auch eine Zuckeranhäufung stattfinden müsste. Es scheint vielmehr, als ob der Blutzuckergehalt nur dauernd auf ein höheres Niveau eingestellt ist.

Jedenfalls kann bei dem Vogeldiabetes, da keine erhebliche Störung des Zuckerverbrauchs besteht, diese nicht die Ursache des Diabetes sein.

Es liegt nun nahe, das Verhalten der Glykogenbildung als Ursache der Erscheinungen anzusehen: das Pankreas ist in irgend einer Weise nothwendig, um in der Leber (vielleicht auch in den Muskeln) aus Traubenzucker Glykogen zu bilden. Zur Glykogenbildung aus Lävulose ist das Pankreas hingegen nicht nothwendig.

Unter den regulatorischen Einrichtungen, welche verhindern, dass der Zuckergehalt des Blutes zu hoch wird, steht offenbar die Ablagerung des Zuckers als Glykogen an erster Stelle. Ist die Eigenschaft der Leber, aus Traubenzucker Glykogen zu bilden, durch Pankreasausschaltung aufgehoben oder stark beschränkt, dann gelangt aller Zucker, der sonst in der Leber zurückbehalten würde, direct in das Blut, es kommt so die Hyperglykämie zu Stande. Der Zucker wird aber bei den Vögeln zersetzt, verbrannt. Wie die Zersetzung des nicht als Glykogen abgelagerten vor sich geht, wissen wir auch für das normale Thier nicht, und es wäre also verfrüht, sich darüber, wie das bei dem entpankreasten Thiere zugeht, Vorstellungen zu machen. Durch die Niere geht bei den Vögeln, wenn die Nahrung

nicht zu schnell zur Resorption gelangende Kohlehydrate enthält, meist kein Zucker hindurch; nur selten kommt es, bald bei höheren, bald bei niedrigeren Blutzuckerwerthen, zur Glykosurie. Erhält das Thier reichlich Zucker, so steigt der Blutzuckergehalt schnell an, da der Verbrauch der Zufuhr nicht gewachsen ist, es kommt zur Zuckerausscheidung.

Die primäre Störung darin anzunehmen, dass die Leber das gebildete Glykogen nicht festzuhalten im Stande ist, geht nicht an, weil das aus Lävulose gebildete Glykogen, welches dasselbe ist, wie das aus Glykose gebildete, es lässt sich wenigstens von ihm nicht unterscheiden, fixirt wird.

Selbstverständlich ist es Aufgabe weiterer Untersuchungen, zu entscheiden, wie weit die Erscheinungen am Diabetes der Vögel für den der Säugethiere gelten. Indess ist das Verhalten dieser Thierklassen in den Hauptpunkten soweit ein gleiches, dass ich auch für die Säugethiere die Störung des Zuckerverbrauches erst als Folge der Störung in der Glykogenbildung ansehen möchte.

Naunyn[1]) hat bereits vor 20 Jahren auf Grund zahlreicher Versuche — besonders an mittelst Zuckerstich diabetisch gemachten Kaninchen, denen er Zucker in die Venen spritzte — angenommen, dass den Organen, hauptsächlich der Leber, im Diabetes die Fähigkeit abgehe, den Zucker zu assimiliren.

Der Unterschied im Zuckerverbrauch zwischen Vogel und Säugethier beruht vielleicht nur darauf, dass das letztere offenbar bei geringerem Zuckergehalt des Blutes Zucker ausscheidet, da bei ihm die Niere für Zucker durchgängiger ist.

Zum Schlusse ist noch die Frage zu beantworten, ob der Diabetes der Vögel wirklich infolge der Ausschaltung des Pankreas zu Stande kommt oder ob nicht die Entfernung des Duodenums mit daran betheiligt ist. Man kann diesen Einwurf gewiss machen: stammt doch entwicklungsgeschichtlich das Pankreas von den Brunner'schen Drüsen im Duodenum ab. Es wäre ja möglich, dass bei diesen Vögeln die Drüsen die Function des Pankreas in dieser Beziehung behalten hätten.

Ich glaube dieses nicht. Ich halte es, wie bereits bemerkt, bei Enten und Gänsen für unmöglich, das Pankreas total zu entfernen, ohne die Duodenalgefässe mitzunehmen. Bei ihnen kann also die Frage nicht entschieden werden. Der Umstand, dass Thiere derselben Familie, wie Raubvögel, nach Pankreasexstirpation fast ausnahmslos Zucker ausscheiden, also diabetisch werden, spricht nicht dafür.

1) Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 157.

Es spricht auch gegen obigen Einwurf das Verhalten niedererer Thiere, z. B. der Frösche.[1]) Bei ihnen sollte alleinige Entfernung des Pankreas meist Diabetes hervorrufen und bei den höher stehenden Enten und Gänsen nicht?

Ich fand ferner bei einer Ente (Tab. II, Nr. 1), in der ich das Pankreas ohne Duodenum exstirpirt hatte, eine, allerdings nur vorübergehende, Glykosurie bei einem Blutzuckerwerth von 0,25 Proc.

Auch Weintraud[2]) fand in einem Falle nach alleiniger Entfernung des Pankreas, in einem weiteren, in dem er ausserdem die zwei Blinddärme entfernt hatte, Glykosurie.

Man müsste also schon annehmen, dass bei einzelnen Enten die Duodenaldrüsen die Function, das Auftreten des Diabetes nach Pankreasexstirpation zu verhindern, also vicariirend für das Pankreas einzutreten, eingebüsst hätten, während die Drüsen bei den meisten Enten diese Function noch besässen.

Alleinige Exstirpation des Duodenums, die von mir einmal ausgeführt wurde, hatte, wie zu erwarten war, keine Hyperglykämie zur Folge.

---

1) Aldehoff, Tritt auch bei Kaltblütern u. s. w. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXVIII. Heft. III. Markuse, Ueber die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVI. S. 225.

2) Siehe oben S. 275.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Athmung und Kreislauf.

Von

H. Tappeiner.

(Mit 1 Curve im Text.)

Gelegentlich einer Untersuchung, welche A. David im hiesigen Institut über die Wirkung einiger Isoxazole[1]) angestellt hat, fand sich eine sehr merkwürdige Beeinflussung der Athmung und des Kreislaufes, dass ich mich veranlasst sah, dieselbe näher zu verfolgen. Ehe ich indess auf diese letztere Untersuchung eingehe, wird es angezeigt sein, zur Orientirung über die allgemeinen Wirkungen dieser Stoffe das Wichtigste aus der Arbeit A. David's hervorzuheben.

Die Isoxazole sind eine von L. Claisen[2]) durch Vereinigung von β-Diketonen mit Hydroxylamin dargestellte Gruppe von Körpern, welche als gemeinsamen Kern einen aus 3 Kohlenstoffatomen, einem Stickstoff- und einem Sauerstoffatom gebildeten fünfgliedrigen Ring enthalten. Sie stehen in naher Beziehung zu den aus β-Diketonen und Phenylhydrazin erhaltbaren Pyrazolen. Da letztere bereits einmal Gegenstand einer pharmakologischen Untersuchung aus dem hiesigen Institut waren[3]), lag deren Untersuchung nahe, zumal hierzu die Originalpräparate von L. Claisen freundlichst zur Verfügung gestellt waren. Die Versuche befassten sich hauptsächlich mit dem Methylphenylisoxazol. Da dasselbe in Wasser kaum löslich ist und auch keine brauchbaren Salze bildet, wurde es in Form seines krystallisirten, in Wasser leicht löslichen Chlormethylates angewendet.

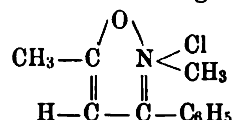
---

1) Pharmakologische Versuche über einige Isoxazole. Inaug.-Diss. München 1892. J. F. Lehmann.

2) Ueber die Isoxazole. Ber. der Deutschen chem. Gesellsch. 1891. S. 3900.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 295 und Bd. XXX. S. 231.

Die Structurformel dieser Verbindung ist:



In Gaben von 0,02 erwies sie sich, bei Fröschen in Form einer 5 proc. Lösung einem Lymphsack einverleibt, als ein Körper, der in kurzer Zeit Stillstand der Athmung hervorbringt und eine allmählich sich entwickelnde, absteigende Lähmung des centralen Nervensystems bis zum Erlöschen der Reflexerregbarkeit (nach $^3/_4$—2 $^1/_2$ Stunden) verursacht.

Zu dieser Zeit giebt Reizung des freigelegten Nervus ischiadicus durch den Inductionsstrom noch deutliche Muskelzuckungen bei Rollenabstand 10, directe Muskelreizung noch Reaction bei Rollenabstand 17. Nach zwei weiteren Stunden ist die Erregbarkeit der Muskeln vom Nerven aus erloschen, die directe Muskelreizung aber noch von Erfolg. Die Substanz wirkt also in geringem Grade im Sinne einer curareartigen Base. Das Herz wird selbst nach dem Erlöschen der Nervenerregbarkeit noch schlagend gefunden.

Bei Meerschweinchen und Kaninchen zeigt sich als erste Wirkung einer subcutanen Dosis, welche um 0,1 pro Kilo Körpergewicht sich herumbewegt, eine durchschnittlich 2—3 Stunden anhaltende Zunahme der Harnsecretion.

Die Meerschweinchen werden dadurch zu häufigem Harnlassen (3—6 mal in der Stunde) veranlasst. Bei Karenz-Kaninchen wird das Harnvolumen auf das Doppelte bis Vierfache gesteigert. Auffallend bei Meerschweinchen, weniger bei Kaninchen ist auch das Auftreten von dünnflüssigem, sehr lufthaltigem, daher milchweiss erscheinendem Schleim in den Augenwinkeln, der, abgewischt, in kürzester Zeit durch neuen ersetzt wird. Auch in der Mundhöhle ist eine vermehrte Flüssigkeitsabsonderung zu beobachten, welche sich anscheinend nur auf die Schleimdrüsen beschränkt, da eigentlicher Speichelfluss nicht zu constatiren war. Das Thier reagirt auf sie durch häufige Kau- und Wischbewegungen.

Bei Hunden sind wiederholtes Erbrechen, bei Tauben Entleerung des Futters aus dem Kropfe durch Würgebewegungen die ersten Erscheinungen. Erregung von Secretionen konnte bei diesen Thieren nicht beobachtet werden.

Im weiteren Fortgange der Vergiftung entwickelt sich sodann bei allen Thierarten ein Zustand körperlicher Schwäche, insbesondere der hinteren Extremitäten, infolge dessen die Thiere nur mühsam

auf den Beinen sich halten können und später dies Vermögen ganz verlieren. Daneben bestehen auch Erregungserscheinungen. Die Thiere beginnen zu zittern und zu zucken und verfallen sodann periodisch in allgemeine, grösstentheils klonische Krämpfe, so stark, dass sie oft auf weite Strecken am Boden fortgeschleudert werden. Da diese Krämpfe bei einer weissen Maus, deren Rückenmark 2 Tage vorher zwischen dem 5. und 6. Brustwirbel mittelst des Paquelin'schen Thermokauters durchgebrannt war, am Hinterthier nicht mehr auftraten, obwohl dasselbe gut reflectorisch sich erregbar zeigte, muss man annehmen, dass ihr Ursprung nicht im Rückenmarke liegt. Mit Zunahme allgemeiner Schwäche verlieren auch die Krämpfe allmählich an Intensität, wogegen die Sensibilität sich noch gut erhalten zeigt, indem das Thier auf schmerzhafte Eindrücke durch Schreien reagirt. Zu diesem Zeitpunkte ändert die Athmung, welche vor dem Krampfstadium verlangsamt und während desselben wieder etwas frequenter geworden war, aber immer ausgiebig genug erschien, ziemlich plötzlich ihren Charakter. Sie wird stark verlangsamt, langgezogen und unregelmässig. Das Thier sperrt in höchster Dyspnoe nach Luft schnappend das Maul auf und stösst mitunter gellende Schreie aus. Bald darauf steht die Athmung definitiv still, während das Herz noch einige Minuten regelmässig weiter schlägt. Die tödtliche Dosis beträgt 0,11 pro Kilo Körpergewicht. Vergiftungen durch kleinere Dosen endigen mit Genesung, 0,06 pro Kilo waren wirkungslos.

Bei der Section fanden sich bei Mäusen und Meerschweinchen in der Lunge Oedem und Ekchymosen, und die Nasenhöhle, die Luftröhre und deren Verzweigungen waren angefüllt mit einer schaumigen, öfters mit Blut untermischten Flüssigkeit. Bei Kaninchen zeigten sich in der Lunge ebenfalls Ekchymosen, in den Luftwegen starke Durchfeuchtung ohne eigentliche Flüssigkeitsansammlung. Die serösen Ueberzüge der Luft- und Bauchhöhle waren bei allen 3 Thiergattungen stark durchfeuchtet, einige Male konnten auch einige Cubikcentimeter blutfreies, rasch gerinnendes Exsudat aufgefangen werden. Bei Hund und Taube fehlten diese Befunde.

Sehr auffallend war der frühe Eintritt der Todtenstarre, besonders bei Kaninchen. Bei letzteren Thieren beginnt die Starre unmittelbar nach dem Athemstillstande und ist nach 7 Minuten völlig ausgebildet. Das Herz schlägt noch, wenn der Körper schon bretthart ist. Beim Hunde, bei Meerschweinchen, Maus und Taube war die Beschleunigung weniger auffallend, bei Fröschen fehlte sie ganz.

Nach dieser Schilderung des bei subcutaner Application hervortretenden Wirkungsbildes gehe ich nunmehr auf die merkwürdigen **Veränderungen der Athmung und des Kreislaufs** ein, welche bei intravenöser Injection des Phenylmethylisoxazolchlormethylats[1]) zu beobachten sind.

Injicirt man einem Kaninchen, dessen Athmung in bekannter Weise von der Trachea aus mit Schreibkapsel und zwischen geschalteter Luftvorlage nebst Seitenöffnung registrirt wird, 1—2 mg dieser Substanz pro Kilo Thiergewicht in eine Vene, so sieht man die Athmung rasch an Intensität (Höhe des Hebelausschlages) abnehmen und nach wenigen Secunden ganz zum Stillstande kommen, worauf sie nach einiger Zeit zunächst ganz niedrig und langsam wieder einsetzt und innerhalb der nächsten 1—2 Minuten die alte Intensität und Frequenz wieder erreicht.

Anfälle von allgemeinen Krämpfen während des Athemstillstandes sind eine häufige, aber nicht regelmässige Begleiterscheinung.

Die nebenstehende, auf $^1/_2$ verkleinerte Curve (von rechts nach links zu lesen) zeigt einen solchen Stillstand von 80 Secunden Dauer, nebst den zugehörigen Veränderungen des Kreislaufs. Derselbe ist durch Injection von 0,003 Substanz erzeugt und dem später zur Besprechung kommenden Versuche 2 entnommen.

Wiederholung der Injection ruft das Phänomen aufs Neue hervor. Zum Belege sei Versuch 1 angeführt, in welchem es 25 mal nach einander während der Versuchszeit von $1^1/_2$ Stunden hervorgerufen werden konnte.

1. Versuch.

Kaninchen 2250 g, Trachea mit Schreibkapsel und Luftvorlage verbunden. Canüle in Jugularis, später auch in V. cruralis. 2 proc. wässerige Lösung.

Zeitdauer von Injection bis Beginn der Wirkung in Secunden	Dauer des Athemstillstandes in Secunden	Bemerkungen
		Injectionen in die Vena jugularis:
		Injection von 0,006 g Substanz. Sofortiger langdauernder Athemstillstand, der erst durch künstliche Athmung gehoben wurde.
5	16	Injection von 0,002 g Substanz.
5	5	„ „ 0,001 g „

1) Der Kürze halber ist diese Substanz in der Folge häufig als Isoxazol oder Isoxazolmethylat bezeichnet.

Zeitdauer von Injection bis Beginn der Wirkung in Secunden	Dauer des Athemstillstandes in Secunden	Bemerkungen
8	3	Injection von 0,001 g Substanz. Als Beendigung des Athemstillstandes Krampfbewegung, an die sich sogleich regelmässige Athmung anschliesst.
8	9	Injection von 0,002 g. 2 intercurrente Krämpfe.
8	18	„ „ 0,0025 g. Heftiger intercurrenter Krampf.
9	50	„ „ 0,004 g. 3 heftige intercurrente Krämpfe.
		Jetzt wurde beiderseitig der N.-vagus durchschnitten. Die Athmung verlangsamte sich von 64 auf 36 in 1 Minute.
7	6	Injection von 0,001 g.
8	30	„ „ 0,002 g. 1 intercurrenter Krampf.
8	30	„ „ 0,004 g. 2 intercurrente Krämpfe.
8	40	„ „ 0,0075 g. 3 „ „
		Injection in die Vena cruralis.
11	10	„ von 0,002 g.
12	8½	„ „ 0,0025 g.
11	Nur Athemschwankung	„ „ 0,0005 g.
12	Nur Athemschwankung	„ „ 0,0005 g.
11	34	„ „ 0,004 g. 2 intercurrente Krämpfe.
10	26	„ „ 0,008 g. 2 „ „
		Jetzt wurden die Injectionen wieder in die V. jugularis gemacht:
9	10	Injection von 0,002 g.
9	10	„ „ 0,002 g.
9	8	„ „ 0,0007 g.
12	Nur ein Krampf	„ „ 0,0005 g.
10	6	„ „ 0,0007 g.
8	Nur Krampfbewegung	„ „ 0,0004 g.
8	Nur zwei Krämpfe	„ „ 0,0005 g.
8	13	„ „ 0,004 g. 3 intercurrente Krämpfe.
8	28	„ „ 0,008 g. 4 „ „
8	Athemstillstand u. Tod	„ „ 0,032 g. Der Athemstillstand wurde Anfangs von intercurrenten Krämpfen unterbrochen. Es wurde künstliche Athmung eingeleitet, doch vergebens. Die natürliche Athmung kam nicht wieder in Gang. Das Thier hatte im Ganzen 0,117 g intravenös erhalten = 0,052 g pro Kilo Körpergewicht.

Die Dauer des Athemstillstandes wächst mit der Menge der injicirten Substanz, wie folgende Zusammenstellung aus diesem und einigen anderen Versuchen veranschaulicht:

Menge der Substanz pro Kilo Thier	Dauer des dadurch erzeugten Athemstillstandes in Secunden
0,0002	Nur Intensitätsverminderung von 3—5 Athemzügen
0,0004	3—6
0,0009	9—30
0,0017	30—80

Injectionen noch grösserer Mengen bringen Athemstillstände von mehreren Minuten Dauer. Die Thiere gehen dann an Erstickung zu Grunde. Wird jedoch noch rechtzeitig künstliche Respiration eingeleitet, so kehrt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, falls es kräftige ausgewachsene Thiere sind, die natürliche Athmung wieder.

Die Zeit des Eintrittes des Athemstillstandes hängt von der Wahl der Injectionsstelle ab. In Versuch 1 betrug sie bei Injection in die Vena jugularis 5—8 Secunden, bei Injection in die Vena cruralis 10—12 Secunden. Von bestimmendem Einflusse ist die Concentration der Lösung, bezw. die Geschwindigkeit, mit der die Injection vorgenommen wird. Von einer Lösung von 0,2 Proc. bewirkten in dem noch zu erwähnenden Versuche 2 1 ccm = 0,002 Substanz rasch (in 7 Secunden) injicirt einen Athemstillstand von 9 Secunden Dauer; die doppelte Menge derselben Lösung, nämlich 2 ccm, sehr langsam (in 100 Secunden) injicirt nur eine geringe, auf wenige Athemzüge am Schlusse der Injection beschränkte Intensitätsverminderung. Hierdurch erklärt es sich auch, warum David bei subcutaner Injection solche Athemstillstände nicht beobachten konnte.

Bei Wiederholung der Injection erscheint, wie schon erwähnt, das Phänomen stets aufs Neue, zunächst in unveränderlicher Weise. Wenn jedoch bei Fortsetzung der Injectionen die dem Thiere einverleibte Substanzmenge eine gewisse Grösse (0,01—0,05 für das Kilogramm Körpergewicht) erreicht hat, ändert es seinen Charakter. Die Athemstillstände werden kürzer, die Zeiten aber, welche die Athmung braucht, um von Null wieder auf constante Intensität anzuwachsen, länger, zugleich stellt sie sich nicht mehr auf die frühere Höhe ein, sondern bleibt niedriger als vorher. Schliesslich tritt ein eigenthümlicher Zustand von verminderter Erregbarkeit des „Athmungscentrums“ auf. Die Athmung verbleibt nach ihrer Wiederkehr so flach und langsam, dass das Blut nicht mehr genügend arterialisirt werden kann, und das Thier ohne künstliche Beathmung zu Grunde gehen würde. Unterbricht man, nachdem das Blut wieder gut arteriell geworden, die künstliche Respiration, so setzt die natürliche Athmung nach einiger Zeit, nämlich sobald das Blut wieder stark venös geworden, wieder ein, bleibt aber ungenügend, d. h. langsam und flach, auch wenn man wartet, solange es mit dem Leben des Thieres verträglich ist. Hat man dann wieder einige Zeit künstlich beathmet, so ruft starke, durch Unterbrechung der künstlichen Respiration erzeugte Venosität, wieder dieselbe ungenügende natürliche Athmung hervor u. s. w., bis durch eine neue Injection das „Athmungscentrum“ völlig gelähmt ist.

Die geschilderten vorübergehenden Stillstände der Athmung sind nicht die einzigen Veränderungen, welche man bei intravenösen Injectionen kleiner Mengen des Isoxazolmethylats beobachtet.

Kymographische Aufnahmen mittelst eines in die Carotis eingesetzten Quecksilbermanometers zeigen sie stets begleitet von charakteristischen Aenderungen des Kreislaufs, wie die folgenden, aus Versuch 2 gezogenen Messungen und die demselben Versuche entnommene Curve erkennen lassen.

2. Versuch.

Kaninchen 2350 g. Luftröhre mit Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden, Injection in Vena jugularis.

Zeit	Druck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Respirations- Frequenz pro Min.	Respirations- Intensität	Respirations- Pause in Secunden	Bemerkungen
4 h 15 m	108	237	110	11	—	
4 h 17 m	—	—	—	—	—	Nach Injection von 0,001 Isoxazolmethylat in 2 proc. Lösung erfolgt nur Herabsetzung der Intensität von 2—3 Athemzügen ohne erheblichere Aenderung von Blutdruck und Pulsfrequenz.
4 h 18 m	106	245	108	14	—	
4 h 19 m	(82) 122	60	—	—	7	Nach Injection von 0,002 derselben Lösung. Die eingeklammerte Zahl bedeutet die der Drucksteigerung vorausgehende Blutdrucksenkung.
4 h 21 m	113	228	108	14	—	
4 h 22 m	(103) 123	54	—	—	14	Nach Inj. von 0,002 derselben Lösung.
4 h 24 m	104	228	102	12	—	
4 h 25 m	(95) 123	40	—	—	80	Nach Inj. von 0,003 derselben Lösung.
4 h 28 m	103	234	88	12	—	
4 h 29 m	—	—	—	—	—	Nach 0,004 in 0,2 proc. Lösung in 100 Secunden injicirt, keine Veränderung.
4 h 36 m	(74) 110	60	—	—	8	Nach 0,002 derselben Lösung in 7 Secunden injicirt.
4 h 40 m	95	240	78	8	—	
4 h 41 m	(57) 112	40	—	—	14	Nach 0,006 in 2 proc. Lösung in 30 Secunden injicirt.
4 h 43 m	91	216	72	4	—	
4 h 44 m	(68) 127	48	—	—	50	Nach Injection von 0,012 in 2 proc. Lösung in 40 Secunden.
4 h 47 m	99	214	60	2	—	
4 h 48 m	(99) 129	84	—	—	20	Nach Injection von 0,02 in 2 proc. Lösung in 50 Secunden.
4 h 51 m	97	204	54	2	—	
4 h 52 m	(96) 137	100	—	—	20	Nach Injection von 0,03 in 2 proc. Lösung in 60 Secunden.
4 h 54 m	91	228	55	1	—	
4 h 55 m	(91) 127	140	—	—	11	Nach Injection von 0,01 in 2 proc. Lösung.

Zeit	Druck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Respirations-			Bemerkungen
			Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Secunden	
4 h 56 m	90	226	50	—	—	Die Athmung ist jetzt so flach geworden, dass das arterielle Blut venöses Aussehen erhält, und der Blutdruck nur durch permanent erhaltene künstliche Beathmung auf normaler Höhe erhalten werden kann. Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration setzt die natürliche Athmung zwar ein, das Blut in der Carotis wird aber rasch venös, u. der Blutdruck fängt stark zu sinken an.
5 h 10 m	32	198	—	—	—	Nach Injection von 0,02.
5 h 16 m	34	200	—	—	—	Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration gegen deren Schluss rudimentäre, natürliche Athmung sich zeigt.
5 h 20 m	91	206	—	—	—	Nach Aortencompression.

Der Puls erfährt mit dem Eintritte des Athmungsstillstandes eine sehr bedeutende Verlangsamung, um so stärker, je grösser die Menge der injicirten Substanz, resp. die dadurch erzielte Dauer des Athmungsstillstandes ist. Das Maximum der Verlangsamung zeigt sich gleich im Anfange und betrug in dem in der Curve reproducirten Abschnitte aus Versuch 2, wo durch die Kilogrammdose von 0,0013 ein Athemstillstand von 80 Secunden Dauer erzielt wurde, 40 Schläge auf eine Minute ausgerechnet, gegen 228 vorher. Die Frequenz nimmt dann noch während des Athemstillstandes allmählich wieder zu, erreicht aber die normale Zahl erst ungefähr eine Minute, nachdem die Athmung wieder den früheren Umfang erreicht hat.

Der Blutdruck sinkt zunächst gewöhnlich etwas herab, steigt aber dann nach wenigen Secunden auf eine übernormale Höhe, von welcher er dann allmählich wieder absinkt, so dass die Norm ungefähr zur gleichen Zeit wie beim Pulse wieder erreicht wird.

Bei wiederholten Injectionen, ungefähr zur selben Zeit, wo die Athmung nach dem Stillstande nicht mehr den früheren Umfang erreicht, erfährt das Verhalten des Pulses und des Blutdruckes insofern eine Aenderung, als die Pulsverlangsamung nicht mehr so grosse Werthe annimmt, und die Erhöhung des Blutdrucks bedeutender und auf einen kleineren Zeitraum zusammengedrängt ist, wodurch sie noch augenfälliger erscheint.

Wenn dann infolge solcher Injectionen die Athmung in der bereits beschriebenen Weise ganz ungenügend geworden ist, und nur mehr künst-

liche Respiration das Leben des Thieres erhält, bewirkt eine weitere Injection einer kleinen Menge von Substanz schliesslich rasches Absinken des Blutdruckes auf die nach Lähmung des „vasomotorischen Centrums" übliche Höhe (30—35 mm). Dass die Ursache dieses Absinkens in der That Lähmung des genannten Centrums ist, kann man aus dem Umstande schliessen, dass Reizung desselben Venosität des Blutes nach Unterbrechung der künstlichen Respiration von 3/4 Minuten Dauer, an deren Schluss wieder Andeutungen natürlicher Athmung sich zeigten, den Blutdruck nicht zu erhöhen vermochte, wogegen mechanische Verengerung des Strombettes durch manuelle Compression der Bauchaorta den Druck auf die normale Höhe (90 mm) brachte und während ihrer Dauer auf derselben erhielt.

Was nun die Erklärung der beschriebenen, durch vorübergehenden Stillstand der Athmung, Verlangsamung des Pulses und Steigerung des Blutdrucks charakterisirten Erscheinungen anlangt, so schien anfangs folgende Annahme einige Berechtigung zu haben. Das Phenylmethylisoxazolchlormethylat ist eine leicht zersetzliche Substanz. Nach einer brieflichen Mittheilung Prof. Clasen's tritt durch verdünnte Alkalien bereits in der Kälte ein fischartiger Geruch, vielleicht von abgespaltenem Methylhydroxylamin herrührend, auf. Unter der Annahme nun, dass das Phenylmethylisoxazolchlormethylat eine das Athmungscentrum in kleinsten Dosen rasch lähmende Substanz wäre, und dass die angegebene Zersetzung auch im Organismus sehr rasch sich vollzöge, würde der vorübergehende Athmungsstillstand sich erklären lassen. Die gleichzeitig auftretende Pulsverlangsamung und die Blutdrucksteigerung wären als Folgen des Athmungsstillstandes aufzufassen, und die bei wiederholten Injectionen schliesslich sich zeigende dauernde Lähmung des Athmungscentrums und die Lähmung des Gefässcentrums der cumulirten Wirkung eines der bei der Zersetzung des Isoxazolchlormethylats auftretenden Productes zuzuschreiben. Weitere Untersuchungen ergaben indess die Unhaltbarkeit dieser Vorstellung.

1. Es wurde bereits in dem vorgeführten Versuche (2) beobachtet, dass nach wiederholten Injectionen der Substanz, zur Zeit, wo die Stillstände der Athmung kürzer werden, und die dauernde Herabsetzung ihrer Intensität sich geltend macht, dieselbe schon wieder beginnt, noch ehe die in gleichmässiger Geschwindigkeit vor sich gehende Injection zu Ende ist. In Versuch 2 vermochte eine 50 Secunden in Anspruch nehmende Injection von 0,02 Substanz nur einen Athemstillstand von 20 Secunden Dauer hervorzurufen; die folgende, 60 Secunden währende Injection von 0,03 ebenfalls nur einen Stillstand von 20 Secunden.

2. Die Pulsverlangsamung und die Blutdrucksteigerung sind unab-

hängig vom Athmungsstillstande, denn sie treten in gleicher Weise noch auf, nachdem das Thier curarisirt und künstlich respirirt ward.

Wird ausserdem noch der Vagus am Halse beiderseits durchschnitten, so bleibt die Pulsverlangsamung aus, die Blutdrucksteigerung aber noch bestehen.

Versuch 3.

Kaninchen 2100 g. Trachea mit Luftvorlage und Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

Zeit	Puls-frequenz in Min.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 50 m	250	104	
11 h 55 m	42	131	Nach Injection von 0,004 Isoxazol: Athemstillstand von 78 Secunden.
12 h — m	258	110	Curarisirung. Einleitung künstlicher Respiration.
12 h 5 m	70	152	Nach Injection von 0,004.
12 h 10 m	256	111	
12 h 15 m	54	148	Unterbrechung der künstlichen Respiration.
12 h 19 m	250	110	
12 h 21 m	84	142	Nach Injection von 0,004.
12 h 24 m	240	104	Nach Durchschneidung des N. vagi.
12 h 26 m	240	165	Nach Injection von 0,004.
12 h 28 m	238	103	
12 h 30 m	240	165	Nach Injection von 0,004.
12 h 34 m	198	142	Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration.
12 h 37 m	236	110	Versuch abgebrochen.

3. Der vorübergehende Stillstand der Respiration ist kein passiver Vorgang. Wenn man nämlich die Injection bei einem Thiere vornimmt, dessen Trachea mit Schreibkapsel und Luftvorlage luftdicht (d. h. ohne Nebenöffnung) verbunden ist, so erkennt man allerdings, dass der Stillstand in Exspirationsstellung des Thorax erfolgt, die vom Hebel der Schreibkapsel gezeichnete gerade Linie liegt aber regelmässig höher, als dem Stande des Hebels bei den gewöhnlichen Exspirationen entspricht.

Es handelt sich also bei dem in Rede stehenden Phänomen nicht um eine Lähmungserscheinung, sondern um eine neben einander bestehende Erregung dreier Centren: des Vaguscentrums, des Gefässcentrums und des von mehreren Physiologen angenommenen „Exspirationscentrums".

Eine derartige Wirkung bei intravenöser Application einer Substanz ist bisher meines Wissens ohne Beispiel. Sie lässt sich nur in Parallele setzen mit den Erscheinungen bei Reizung peripherer Nerven. Ich übergehe die von zahlreichen Autoren beobachteten exspiratorischen Stillstände bei elektrischer oder chemischer Reizung der N. laryn-

geus, des centralen Vagusstumpfes, des Glossopharyngeus, des N. sympathicus und verschiedener Hautnerven, weil es nicht bekannt ist, ob hiermit auch eine vom Athmungsstillstande unabhängige Pulsverlangsamung und Blutdruckssteigerung verbunden ist, sondern wende mich sofort den Untersuchungen Kratschmer's[1]: „Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf", zu, welche hierbei das grösste Interesse beanspruchen.

Kratschmer fand bekanntlich in Hering's Laboratorium, dass Einathmung, resp. Einblasung der Dämpfe von Chloroform oder Aether, von Tabaksrauch und anderen reizenden Substanzen bei Kaninchen eine sofortige Hemmung der Athmung in Exspirationsstellung von 9—53 Secunden Dauer bewirken, während welcher Zeit die Athmungsfeder einen meist beträchtlich höheren Stand einnimmt, als bei den vorausgegangenen Exspirationen. Nach dieser Zeit beginnen die Athmungsbewegungen wieder, zunächst flach und langsam, um nach ca. einer Minute wieder die frühere Frequenz und Tiefe zu erreichen.

Die Athmungshemmung ist begleitet von einer beträchtlichen Pulsverlangsamung und einer Blutdruckssteigerung, welche erst nach ca einer Minute, nachdem die Athmung wieder normal geworden, verklingen, und welche unabhängig vom Respirationsstillstande sind, da sie auch noch an curarisirten und künstlich beathmeten Thieren auftreten. In der That eine überraschende Uebereinstimmung mit den Erscheinungen nach intravenöser Injection von Phenylmethylisoxazolchlormethylat.

Ausser den genannten 3 Vorgängen bei Einwirkung reizender Dämpfe beobachtete Kratschmer noch einen vierten, nämlich einen Verschluss der Stimmritze während des Athemstillstandes. Um zu sehen, ob auch diese letzte Erscheinung den Injectionen von Phenylmethylisoxazolchlormethylat eigen ist, verfuhr ich in derselben Weise wie Kratschmer. Das Thier wurde tracheotomirt und der obere Stumpf der Luftröhre dicht unterhalb des Kehlkopfes abgeschnitten, so dass beim Hineinsehen in die kurze Kehlkopfröhre das Spiel der Stimmbänder genau verfolgt werden konnte. Entsprechend den Angaben Kratschmer's sieht man die Stimmritze weit klaffend und den Athembewegungen nur insoweit folgend, als sie bei der Einathmung noch etwas weiter wird und bei der Ausathmung eben merkbar sich verengt. Sobald jedoch durch eine Injection von Isoxazol der Athemstillstand beginnt, nähern sich auch die Stimmbänder bis zur dichten Berührung und verharren in dieser Stellung bis zum ersten

1) Sitzungsber. der Wiener Akademie 1870. Bd. LXII. S. 147 ff.

Athemzuge. Nur wenn während des Athemstillstandes Krampfanfälle auftreten, sieht man dieselben vorübergehend etwas auseinanderweichen.

Es besteht mithin auch in diesem Punkte eine vollständige Uebereinstimmung zwischen den Erscheinungen bei Einathmung reizender Dämpfe und bei Injection von Methylphenylisoxazolchlormethylat.

Die Wirkungen der reizenden Dämpfe sah Kratschmer nicht mehr auftreten an Thieren, denen beiderseits der Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus durchschnitten worden war. Sie sind demnach der Ausdruck eines von der Nasenschleimhaut ausgehenden, durch die Bahnen dieses Nerven vermittelten Reflexactes.

Die Vermuthung, dass es sich bei den Erscheinungen nach Injection des Isoxazolchlormethylats um eine centrale Erregung dieses Reflexapparates handelte, schien die meiste Berechtigung zu haben.

Bei der experimentellen Prüfung desselben glaubte ich, von der immerhin schwierig auszuführenden beiderseitigen Durchschneidung des Trigeminus absehen zu können und auf einem bequemeren Wege zum Ziele zu kommen, nämlich durch Verwendung des Cocaïns. Es gelingt überraschend leicht, durch Einführung von 2—3 kleinen, in 10 proc. Cocaïnlösung getauchten Pinseln in jedes Nasenloch oder noch zweckmässiger nach dem Vorgange von P. Rosenberg[1]) durch Einblasen einer solchen Lösung mittelst eines kleinen Zerstäubers die Nasenschleimhaut so empfindungslos zu machen, dass nach einigen Minuten die Wirkung reizender Dämpfe — des Chloroforms und etwas später und nicht immer ganz vollständig des Tabakrauches — sich aufgehoben zeigt.

Macht man nun an einem in einer dieser Weisen cocaïnisirten Kaninchen eine Injection von Isoxazol in vorher als wirkungsvoll erprobter Dosis, so bleibt seine charakteristische Wirkung auf Athmung und Kreislauf völlig aus oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Wartet man dann, bis die Anästhesie der Nasenschleimhaut verklungen ist, und der Reflex durch Chloroform oder Rauch wieder eintritt, was durchschnittlich nach $^1/_2$—1 Stunde der Fall ist, so erweist sich auch das Isoxazol wieder in gewohnter Weise wirksam. Als Beleg hierfür führe ich den folgenden Versuch im Auszuge an.

---

1) Ueber eine neue Methode der allgemeinen Narkose. Berliner klinische Wochenschr. 1895. Nr. 1. u. 2.

Kaninchen 2450 g. Luftkapsel mit Trachea verbunden, Manometer in Carotis, Canüle in Vena jugularis.

Blutdruck 115 mm Hg, Pulsfrequenz 245 pro Minute, Respirationsfrequenz 68.

10 h. 48 m. Einathmung von Rauch: Athmungspause von 44 Secunden Dauer mit Blutdrucksteigerung auf 152 mm und Pulsverlangsamung auf 100.

10 h. 54 m. Einathmung von Chloroform, 11 Secunden lang: Athmungspause von 36 Secunden, Blutdrucksteigerung auf 140, Pulsverlangsamung auf 110.

11 h. 6 m. Injection von 0,004 Isoxazol in 2 proc. Lösung: Athmungspause von 42 Secunden, Blutdrucksteigerung auf 148, Pulsverlangsamung auf 106.

11 h. 16 m. Cocaïnisirung der Nase durch 4 Pinsel 10 proc. Lösung: Blutdruck, Puls- und Athmungsfrequenz bleiben unverändert.

11 h. 25 m. Einathmung von Rauch: Unbedeutende Verminderung der Intensität der folgenden 5 Athemzüge ohne wesentliche Aenderung der Frequenz.

11 h. 27 m. Einathmung von Chloroform 11 Secunden lang: Keine Veränderung.

11 h. 32 m. Injection von 0,004 Isoxazol: Keine Veränderung von Athmung, Blutdruck und Pulsfrequenz.

11 h. 36 m. Injection von 0,006 Isoxazol: Intensitätsverminderung einiger Athemzüge mit geringer Verlangsamung des Pulses.

12 h. Einathmung von Chloroform 10 Secunden lang: Athempause von 22 Secunden Dauer mit Blutdrucksteigerung auf 130 mm und Pulsverlangsamung auf 120.

12 h. 6 m. Injection von 0,004 Isoxazol: Athempause von 18 Secunden mit entsprechender Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung.

Ehe diese auffallenden Beobachtungen zu Schlüssen verwerthet werden können, muss festgestellt werden, ob hierbei nicht etwa eine resorptive Wirkung des Cocaïns im Spiele sei. Zu diesem Zwecke wurden vergleichende Versuche am gleichen Thiere in der Weise angestellt, dass an einem Tage ein Versuch mit localer Anästhesie der Nasenschleimhaut mittelst einer durch Wägung des kleinen Zerstäubungsapparates vor- und nachher genau ermittelten Cocaïnmenge vorgenommen wurde, und an einem der folgenden Tage ein Versuch mit entsprechender intravenös oder subcutan beigebrachter Cocaïnmenge. Da hierbei jeder grössere operative Eingriff vermieden werden musste, wurde die Respiration mittelst Schreibkapsel und zwischengeschalteter Luftvorlage von einer aus Metall gefertigten und innen gepolsterten Schnautzkappe (ähnlich der muselière von Ch. Richet) aus aufgenommen. Mit dieser Kapsel konnte durch eine schieberartige Vorrichtung ein mit Chloroform getränktes Schwämmchen in Verbindung gesetzt werden. Die intra-

venösen Injectionen geschahen mittelst Pravaz'scher Spritze in die Ohrvenen.

Kaninchen 2750 g. 26. November.

Respirationsfrequenz 72; 0,005 Isoxazol in Ohrvene erzeugt einen Athemstillstand von 77 Secunden Dauer, Einathmung von Chloroform ist ebenfalls von starker Wirkung.

4 h. 25 m. Anästhesirung der Nase mit 0,0062 Cocaïn durch Zerstäubung einer 7 1/2 proc. Lösung. Respirationsfrequenz in der Folge 66—68.

4 h. 30 m. Chloroform ganz wirkungslos.

4 h. 32 m. 0,006 Isoxazol ebenso.

4 h. 35 m. 0,008 Isoxazol ebenso.

5 h. 15 m. Chloroformeinathmung bewirkt Athemstillstand von 11 Secunden Dauer.

5 h. 25 m. 0,005 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 13 Secunden Dauer.

27. November.

Respirationsfrequenz 66; Einathmung von Chloroform erzeugt Athemstillstand von 30 Secunden Dauer. Injection von 0,005 Isoxazol einen solchen von 17 Secunden.

3 h. 32 m. 0,012 Cocaïn in 2 proc. Lösung in Ohrvene. Athmungsfrequenz steigt alsbald auf 170, unter Abminderung der Intensität (Grösse des Hebelausschlages). Weitere Intoxicationserscheinungen fehlen.

3 h. 34 m. 0,005 Isoxazol vollständig wirkungslos. Respirationsfrequenz 120.

3 h. 30 m. Chloroformeinathmung in mehreren Versuchen vollständig wirkungslos. Respirationsfrequenz 96.

3 h. 46 m. Chloroformeinathmung bewirkt wieder Athmungsstillstand.

3 h. 50 m. 0,005 Isoxazol bewirkt Athmungsstillstand 40 Secunden Dauer. Respirationsfrequenz 62.

28. November.

Respirationsfrequenz 60; Injection von 0,007 Isoxazol erzeugt Athemstillstand von 70 Secunden, ähnlich Einathmung von Chloroform.

3 h. 30 m. 0,006 Cocaïn in Ohrvene. Alsbald Zunahme der Respirationsfrequenz auf 102, welche allmählich abklingt und nach 7 Secunden wieder völlig verschwunden ist.

3 h. 33 m. Chloroform ist gut wirksam.

3 h. 36 m. 0,007 Isoxazol erzeugt keinen Athemstillstand, sondern nur eine bedeutende Verlangsamung und Verflachung der Athmung. Nach einer Minute ist wieder die gewöhnliche Frequenz und Tiefe erreicht.

29. November.

Respirationsfrequenz 60. Chloroformeinathmung gut wirksam; ebenso Injection von 0,006 Isoxazol (Athmungsstillstand von 86 Secunden Dauer).

4 h. 5 m. 0,012 Cocaïn subcutan in 5 proc. Lösung.

4 h. 10 m. Respirationsfrequenz 70, Chloroform erzeugt vollen, aber nicht sehr anhaltenden Athemstillstand.

4 h. 12 m. 0,006 Isoxazol ist wirkungslos.

4 h. 14 m. 0,008 Isoxazol ebenso.

4 h. 28 m. 0,008 Isoxazol erzeugt Athemstillstand von 80 Secunden Dauer.

2. December.

3 h. 44 m. 0,008 Cocaïn in 2 proc. Lösung subcutan in die Bauchhaut. Athmungsfrequenz wird hierdurch nicht wesentlich verändert.

3 h. 55 m. Chloroform bewirkt Athemstillstand, jedoch von merkbar verminderter Dauer als gewöhnlich.

3 h. 57 m. 0,007 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 50 Secunden Dauer.

4 h. 28 m. Chloroform ist wieder von sehr starker Wirkung.

4 h. 32 m. 0,007 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 70 Secunden Dauer.

3. December.

Respirationsfrequenz 64, Chloroformeinathmung und Injection von 0,005 Isoxazol in Vena jugularis erzeugt Athemstillstand von 20, resp. 25 Secunden Dauer.

3 h. 15 m. 0,005 Cocaïn in Vena jugularis.

3 h. 19 m. 0,005 Isoxazol in Vena jugularis erzeugt Athemstillstand von 15 Secunden Dauer. Respirationsfrequenz 70.

3 h. 20 m. Chloroformeinathmung erzeugt Athemstillstand von 20 Secunden Dauer. Respirationsfrequenz 68.

Die angeführte Versuchsreihe zeigt, dass intravenös und subcutan beigebrachtes Cocaïn die Wirkung des Isoxazols und in der Mehrzahl der Fälle auch jene des Chloroforms abzuschwächen oder ganz aufzuheben vermögen. Gegenüber der Cocaïnmenge, welche bei Application auf die Nasenschleimhaut dies zu bewirken hinreicht (0,0062), müssen die Gaben hier entweder mindestens gleich gross (0,006 bei intravenöser Einverleibung) oder wesentlich höher (0,012 bei subcutaner Einverleibung) sein. Hieraus geht hervor, dass das Ausbleiben der Isoxazol- und Chloroformreaction bei Application des Cocaïns auf die Nasenschleimhaut nicht wohl mit einer resorptiven Wirkung dieses Mittels in Beziehung stehen kann.

Dagegen spricht auch, dass dieses Ausbleiben bei nasal applicirtem Cocaïn mindestens doppelt solange anhielt, als bei subcutan oder intravenös beigebrachten und — falls nicht unnöthig grosse Mengen angewandt wurden — niemals von resorptiven Cocaïnwirkungen begleitet war, während solche bei intravenöser und subcutaner Application immer in Form einer mehr oder weniger ausgesprochenen Beschleunigung der Athmung vorhanden waren.

Die genannten Beobachtungen scheinen nur mit der vorher als unwahrscheinlich bezeichneten Annahme vereinbar zu sein, dass es

sich bei der Erzeugung des Kratschmer'schen Reflexes auf Athmung und Kreislauf durch intravenöse Application von Methylphenylisoxazolchlormethylat um eine periphere Wirkung handelt, vermuthlich um eine specifische Erregung von Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut.

Hierzu kommt noch, dass auch eine aus dieser Annahme sich ergebende Folgerung thatsächlich erfüllt erscheint. Es rufen nämlich Lösungen von Isoxazol auch bei localer Application auf die Nasenschleimhaut ganz analoge Stillstände der Athmung hervor. Die Versuche fallen bei dieser Anordnung zwar nicht so schlagend aus, denn es erzeugen auch einfach mechanische Berührung des Nasenloches oder Einträufeln irgend einer Flüssigkeit, z. B. destillirten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung, analoge Stillstände. Letztere treten indess nicht regelmässig ein und sind vor Allem gewöhnlich nur von wenigen Secunden Dauer, wie schon Kratschmer beobachtet hat, wogegen das Einträufeln von 1 bis 2 Tropfen 2 proc. Isoxazollösung in eines der Nasenlöcher das Phänomen constant und bis zur Dauer von 50—70 Secunden hervorruft, wie folgende Versuche, bei welchen die Athmung an den Bauchdecken beobachtet wurde, belegen.

Kaninchen 2750 g

Art der eingeträufelten Lösung	Dauer des Athemstillstandes bei Einträufelung in rechtes Nasenloch	linkes Nasenloch
1 Tropfen 2 proc. Isoxazol	55 Sec.	30 Sec.
1 = 0,6 = Kochsalz	7 =	5 =
1 = 2 = Isoxazol	— =	50 =
Kaninchen 2700 g.		
2 = 0,6 = Kochsalz	13 =	0 =
2 = 2 = Isoxazol	72 =	61 =
2 = Brunnenwasser	18 =	7 =
2 = 2 proc. Isoxazol	73 =	19 =
2 = destill. Wasser	31 =	16 =

Die Wirkung des Isoxazolmethylats zeigt sich hier sofort in der 1. Secunde nach der Application, während bei intravenöser Application 5—10 Secunden vergehen, auch tritt sie bei kleineren Dosen auf, denn ein Tropfen der 2 proc. Lösung enthält nur ungefähr 0,001 Isoxazol, wogegen Stillstände solcher Dauer bei intravenöser Application und Thieren gleichen Körpergewichts mindestens das Dreifache erfordert hätten. Die Wirkung ist um so auffallender, als das Isoxazol sich gegenüber sensiblen Nerven anderer Schleimhäute ganz indifferent verhält und jedenfalls kein allgemeines örtliches Reizmittel ist.

Ein Geruch ist an ihm nicht wahrzunehmen. Auf die Zunge gebracht, erzeugt seine Lösung nur einen bitteren, dem Morphin ähnlichen Geschmack, ohne Gefühl von Brennen oder dergleichen. In die Conjunctiva eines Kaninchenauges eingeträufelt, ist keine Hyperämie, Secretion oder entzündliche Reizung zu beobachten. Auch auf die sensiblen Hautnerven des Frosches ist es wirkungslos, indem die Zehen der hinteren Extremität eines decapitirten Frosches, in die 2—5 proc. Lösung selbst eine Minute lang eingetaucht, darin blieben, während eine ganz verdünnte Säurelösung (0,3 Proc.) sofortiges Heben des Beines veranlasste.

Es bleibt nun noch aufzuklären, weshalb durch intravenös oder subcutan beigebrachtes Cocaïn der Kratschmer'sche Reflex von Isoxazol ohne Einathmung von Chloroform zur Aufhebung gebracht werden kann. Der Umstand, dass dies nur bei solchen Dosen des Alkaloïds geschah, welche gleichzeitig auch eine deutliche Verstärkung der Athmung, zumal durch Erhöhung ihrer Frequenz, herbeiführten, legte die Vermuthung nahe, dass diese Veränderung der Athmung in ursächlichem Zusammenhange zur genannten Hemmungswirkung steht. Die folgenden Versuche mit Coffeïn, Campher und Pikrotoxin ergeben in der That, dass auch diese, erregend auf das Athmungscentrum wirkenden Substanzen die Auslösung des Kratschmer'schen Reflexes durch intravenös injicirtes Isoxazol und eingeathmetes Chloroform so lange zu unterdrücken vermögen, als die durch sie hervorgerufene Beschleunigung, resp. Vertiefung der Athmung anhält.

Coffeïn. Kaninchen 2100 g.

Zeit	Respirations-		Bemerkungen
	Frequenz	Höhe in mm	
3 h 38 m	76	13	
	—	—	Chloroformeinathmung und intravenöse Injection von 0,006 Isoxazol erzeugen Athemstillstände von 20 bis 30 Secunden Dauer.
3 h 42 m	—	—	1,0 Coffeïnum natrio benzoicum als 2proc. Lösung in Jugularis.
3 h 44 m	85	18	
3 h 45 m	—	—	0,01 Isoxazol erzeugt keinen Athemstillstand, sondern nur eine 30 Secunden andauernde Erniedrigung und Verlangsamung der Athemcurven, dazwischen mehrere Krampfanfälle.
3 h 48 m	77	16	
	—	—	Chloroformeinathmung ist fast wirkungslos, es erfolgt nur eine unbedeutende Erniedrigung der Athemcurve während dreier Athenzüge.

Zeit	Respirations- Frequenz	Respirations- Höhe in mm	Bemerkungen
3 h 50 m	72	15	
	—	—	Chloroformeinathmung erzeugt eine 5 Secunden währende Verlangsamung der Athmung unter Erniedrigung ihrer Intensität auf 1/3.
4 h 14 m	75	12	
4 h 15 m	—	—	0,008 Isoxazol erzeugt einen Athemstillstand von 25 Secunden Dauer. Chloroform ist ebenfalls wieder gut wirksam.
			Campher. Kaninchen 2500 g.
11 h 52 m	54	17	
11 h 53 m	—	—	0,005 Isoxazol intravenös in 2proc. Lösung erzeugt einen Athemstillstand von 28 Secunden Dauer.
11 h 55 m	—	—	Chloroformeinathmung bewirkt ebenfalls prompten Athmungsstillstand.
11 h 56 m	—	—	
			Injection von 0,4 Campher als 2proc. Emulsion mit Gummi in Vena jugularis.
11 h 59 m	97	23	
12 h — m	—	—	0,008 Isoxazol ist ohne jede Wirkung.
12 h 2 m	—	—	Chloroformeinathmung erzeugt nur eine kaum merkbare Abflachung einiger Athemzüge.
12 h 4 m	—	—	0,01 Isoxazol erzeugt ebenfalls nur eben merkbare Abflachung einiger Athemzüge.
12 h 5 m	84	19	
12 h 55 m	65	17	
	—	—	0,005 Isoxazol erzeugt einen Athemstillstand von 30 Secunden Dauer. Chloroformeinathmung ist ebenfalls wieder von starker Wirkung.
			Pikrotoxin. Kaninchen 2700 g.
3 h 36 m	56	10	
3 h 37 m	—	—	Isoxazolinjection in Ohrvene 0,006 erzeugt Athemstillstand von 32 Secunden Dauer. Chloroform- und Raucheinathmung haben ebenfalls gute Wirkung.
3 h 39 m	—	—	0,002 Pikrotoxin als 1/2proc. Lösung in Ohrvene.
3 h 43 m	80	14	
3 h 44 m	—	—	Chloroformeinathmung bewirkt nur mehr unbedeutende Verflachung und Verlangsamung einiger Athemzüge. Rauch ist noch von guter Wirkung.
3 h 45 m	120	18	
			0,01 Isoxazol ist wirkungslos, ebenso Chloroformeinathmung, Rauch hat noch schwache Wirkung.

Ich gehe nun zur Frage über, an welche chemische Eigenschaft des Methylphenylisoxazolchlormethylats die beschriebene Wirkung auf Athmung und Kreislauf gebunden ist. Zu diesem Zwecke wurde zunächst das sogenannte freie, d. h. nicht mit Chlormethylat verbundene Methylphenylisoxazol untersucht.

Der Umstand, dass dasselbe in Wasser so gut wie unlöslich ist, bereitete einige Schwierigkeit. Schliesslich gelang es indess, mit einer 0,2 proc. Lösung in 20 proc. Alkohol, welche durch Auflösung der Substanz in 33 Theilen warmen Weingeistes von 60 Proc. und allmählicher Verdünnung desselben mit 67 Theilen warmer physiologischer Kochsalzlösung hergestellt war, zum Ziele zu kommen. Eine solche Lösung ist bei Körpertemperatur noch vollständig klar und lässt erst bei weiterer Abkühlung einen Theil der Verbindung auskrystallisiren. Injectionen derselben im körperwarmen Zustande hatten nun nicht den geringsten Einfluss auf Athmung und Kreislauf im Sinne des beschriebenen Phänomens, auch wenn sie in grösserer Menge und mit möglichst grosser Geschwindigkeit ausgeführt wurden, wogegen die zur Controle vorgenommenen Injectionen von in gleicher Weise hergestellten Methylatlösungen vor- und nachher den typischen Athemstillstand nebst Kreislaufsveränderungen erzeugten. Die einzige Veränderung, welche nach wiederholten Injectionen des freien Isoxazols sich einstellte, war eine dauernde mässige Herabsetzung der Respirationsfrequenz, welche möglicher Weise auch nur auf den als Lösungsmittel verwendeten Alkohol zu beziehen ist und überdies im 2. Versuche fehlte.

1. Versuch.

Kaninchen 2700 g. Manometer in Carotis. Trachea mit Schreibkapsel verbunden. Injectionen in Vena jugularis.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz	Respirations- Frequenz	Respirations- Intensität	Bemerkungen
8 h 15 m	79	222	84	13	
8 h 18 m	—	—	—	—	0,0024 Methylat = 1,2 ccm in 7 Sec. injicirt. Sofort Respirationsstillstand von 27 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung von 42 und Drucksteigerung auf 118 mm.
8 h 23 m	76	192	81	13	
8 h 24 m	—	—	—	—	0,004 = 2 ccm freies Isoxazol in 7 Sec. injicirt.
8 h 26 m	—	—	—	—	0,006 = 3 " " " " 11 " "
8 h 29 m	—	—	—	—	0,008 = 4 " " " " 7 " " Ausser bleibender geringer Respirationsverlangsamung auf (66 pro Min.) ohne jeden Erfolg.
8 h 30 m	78	213	66	14	
8 h 34 m	—	—	—	—	0,002 = 1 ccm Methylat in 5 Sec. Sofortiger Respirationsstillstand von 5 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung auf 60 und Drucksteigerung auf 112 mm.
8 h 40 m	77	218	68	14	0,02 freies Isoxazol = 20 ccm in 60 Sec. injicirt. Ohne Erfolg.

2. Versuch.

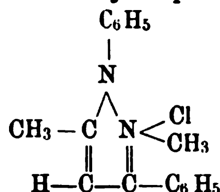
Kaninchen 2800 g. Versuchsanordnung wie vorher.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz	Respirations- Frequenz	Respirations- Intensität	Bemerkungen
5 h 3 m	103	240	66	11	
5 h 4 m	—	—	—	—	0,004 freies Isoxazol in 40 Sec. injicirt.
5 h 5 m	95	234	66	9	
5 h 7 m	—	—	—	—	0,006 " " " 10 " "
5 h 8 m	95	238	70	11	
5 h 12 m	—	—	—	—	0,010 " " " 20 " "
5 h 13 m	95	234	68	10	
5 h 17 m	—	—	—	—	0,024 " " " 120 " "
5 h 20 m	99	230	72	14	Sämtliche Injectionen ohne Wirkung.
5 h 25 m	—	—	—	—	0,006 Methylat in 20 Sec. injicirt, erzeugt Athmungsstillstand von 20 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung von 50 und Drucksteigerung auf 116 mm.

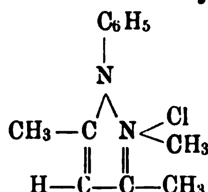
Die völlige Wirkungslosigkeit des freien Methylphenylisoxazols beweist, dass die Wirkung nur dem mit Chlormethyl verbundenen Isoxazol zukommt, bezw. an dessen Eigenschaft als Ammoniumbase gebunden ist. Letzteres setzt allerdings voraus, dass auch andere Ammoniumverbindungen des Isoxazols, z. B. das Methylphenylisoxazolchloraethylat, wirksam ist. Ich habe dieses Präparat leider nicht untersuchen können, weil es nach Prof. Claisen's Mittheilung nicht krystallisirt zu erhalten ist.

Dass das Chlormethyl als solches an der Wirkung nicht betheiligt ist, ergiebt sich wohl auch aus den folgenden Untersuchungen, denen zufolge nur einige wenige Chlormethylate anderer Basen sich dem Isoxazolmethylat analog erwiesen. Es war von vornherein wenig wahrscheinlich, dass die eigenthümliche Wirkung des Isoxazolmethylats eine allgemeine Eigenschaft der Chlormethylverbindungen organischer Basen sei, weil bereits zahlreiche derartige Verbindungen untersucht worden sind, ohne dass hierbei eine derartige Wirkung meines Wissens beobachtet worden wäre. Da bei diesen Untersuchungen indess vielfach keine intravenösen Injectionen vorgenommen worden waren, sondern nur subcutane, bei denen die Wirkung auch beim Isoxazolchlormethylat nicht beobachtet wurde, so erschien eine orientirende Untersuchung nach dieser Richtung immerhin angezeigt. Es standen hierzu zunächst zwei von Prof. Claisen dargestellte Präparate aus der den Isoxazolen nahe verwandten Pyrazolreihe zur Verfügung,

das Chlormethylat des Methyldiphenylpyrazols



und das Chlormethylat des Dimethylphenylpyrazols



Letzteres war bereits von Canné, indess nur bei subcutanen Injectionen der Prüfung unterzogen.[1])

1. Versuch. Kaninchen 3200 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel in Verbindung; Injectionscanüle in Vena jugularis.

3 h. 10 m. 0,012 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 8 Secunden einen Athmungsstillstand von 73 Secunden Dauer, während dessen starke Krämpfe auftreten. Die Athmung beginnt sodann schwach und langsam, nimmt continuirlich an Frequenz und Intensität zu und hat nach 1 Minute den normalen Typus wieder erreicht. Carotis wird hierauf mit Hg-Manometer verbunden.

3 h. 25 m. Blutdruck 95 mm Hg, Pulsfrequenz 228.

3 h. 26 m. 0,016 Diphenylmethylpyrazol in 4proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 7 Secunden Athmungsstillstand in Exspirationsstellung. Der Blutdruck beginnt sofort zu sinken, nach 1 Minute beträgt er nur noch mehr 35 mm, Puls 122; da unter diesen Umständen eine Rückkehr der Athmung nicht mehr zu erwarten war, wird sofort künstliche Respiration eingeleitet, worauf der Druck alsbald wieder auf 110—123 mm sich erhebt, und auch die natürliche Athmung wieder erscheint.

3 h. 35 m. 0,012 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung bewirkt wieder Athemstillstand mit Absinken des Blutdruckes auf 30 mm. Sofort eingeleitete künstliche Beathmung ist diesmal erfolglos; indem der Puls klein und unregelmässig wird, tritt der Tod ein.

2. Versuch. Kaninchen 2600 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel Hg-Manometer mit Carotis verbunden. Injectionen in Ohrvene.

4 h. 15 m. Blutdruck 109 mm Hg, Pulsfrequenz 270 in 1 Minute; Respirationsfrequenz 72, Respirationsintensität (Ausschlag des Hebels) 13 mm.

---

1) Pharmakologische Versuche über einige Pyrazole. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 295.

4 h. 20 m. 0,005 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 2 proc. Lösung erzeugt keinen völligen Athemstillstand, sondern nur eine circa 20 Secunden dauernde Verminderung der Athmungsintensität auf 3 1/2 mm und der Frequenz auf 39 (pro Minute ausgerechnet) nebst Blutdrucksteigerung auf 137 und Pulsverlangsamung auf 132 Schläge pro Minute. In der nächsten Minute machen alle diese Erscheinungen wieder der Norm Platz.

4 h. 20 m. 0,008 Diphenylmethylchlormethylat erzeugt völligen Athemstillstand von 19 Secunden Dauer unter Ansteigen des Blutdruckes auf 148 mm, Pulsverlangsamung wenig ausgesprochen. Athmung beginnt sodann wieder, zunächst schwach und langsam und erreicht in der nächsten Minute wieder die normalen Verhältnisse.

4 h. 31 m. Blutdruck 95 mm, Pulsfrequenz 280; Respirationsfrequenz 80, Respirationsintensität 11.

4 h. 32 m. 0,006 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 2 proc. Lösung erzeugt keinen vollständigen Athmungsstillstand, sondern nur eine 30 Secunden währende Verminderung der Frequenz auf 54 Züge (pro Minute) und der Intensität auf 3 mm neben Blutdrucksteigerung auf 105 mm und Pulsverlangsamung auf 130 Schläge (pro Minute). In der nächsten Minute stellen sich allmählich wieder die normalen Verhältnisse her.

4 h. 44 m. 0,008 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat erzeugt eine über 30 Secunden andauernde Verminderung der Athmungsfrequenz (auf 42 pro Minute) und der Intensität auf 1—2 mm, so dass dieselbe durch die Schreibfeder kaum mehr zum Ausdrucke kommt. Der Blutdruck steigt hierbei auf 133 mm, die Pulsfrequenz ist auf 72 Schläge herabgesetzt. In der nächsten Minute allmähliche Rückkehr zu den normalen Verhältnissen.

4 h. 50 m. 0,050 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat erzeugt völligen Athemstillstand. Athmung kommt aber nicht wieder, infolgedessen der Tod eintritt. Kreislauf konnte wegen Störung am Manometer nicht genau verfolgt werden.

3. Versuch. Kaninchen 2700 g. Versuchsanordnung wie vorhin.

3 h. 25 m. Blutdruck 103 mm, Pulsfrequenz 240, Respirationsfrequenz 60.

3 h. 27 m. 0,008 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung in Ohrvene erzeugt nur eine beträchtliche, 40 Secunden währende Herabsetzung der Athmung in Frequenz und Intensität; Pulsfrequenz bleibt hierbei ungeändert, Blutdruck steigt in der nächsten Minute vorübergehend auf 123 mm.

3 h. 30 m. 0,012 desselben Präparates erzeugt vollständigen Athmungsstillstand von 71 Secunden Dauer unter Pulsverlangsamung auf 120 Schläge (pro Minute). Blutdruck sinkt anfänglich etwas und steigt dann auf 133 mm. Ausserdem Krämpfe. Nachdem die Athmung wieder eingesetzt hat, beginnt er plötzlich wieder unter die Norm zu sinken und den Nulllinien zuzustreben; indem gleichzeitig auch die Athmung ungenügend wird, tritt der Tod ein.

4. Versuch. Kaninchen 3500 g. Versuchsanordnung wie vorhin; seitliche Oeffnung der Respirationsvorlage geschlossen.

3 h. 38 m. Blutdruck 104 mm, Pulsfrequenz 282, Respirationsfrequenz 108, Respirationsintensität 16 mm.

3 h. 40 m. 0,02 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat in 4proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 9 Secunden eine circa 20 Secunden währende Verminderung der Athmungsfrequenz auf 54 (pro Minute) und Athmungsintensität auf knapp 1 mm, neben Pulsfrequenz von 90 pro Minute und später folgenden Steigen des Blutdruckes auf 123 mm, gleichzeitig mehrere Krampfanfälle. Nach 1 Minute haben sich allmählich die normalen Verhältnisse wieder hergestellt.

3 h. 46 m. 0,004 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung erzeugt Athemstillstand von 7 Secunden Dauer in starker Exspirationsstellung (seitliche Oeffnung der Luftvorlage geschlossen) unter Pulsverlangsamung auf 80 Schläge pro Minute und Steigen des Blutdruckes auf 125 mm.

3 h. 51 m. Blutdruck 95 mm, Pulsfrequenz 280, Athmungsfrequenz 96, Intensität 17 mm.

3 h. 52 m. 0,048 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat in 5 proc. Lösung. Athmungsfeder geht (bei geschlossener Seitenöffnung der Luftvorlage) in starke Exspirationsstellung über und schreibt eine horizontal gerade Linie, welche in unregelmässigen Intervallen von 5—10 Secunden durch ein oder mehrere Einschnitte (Inspirationsstösse) unterbrochen wird. Gleichzeitig häufige heftige Krampfanfälle. Pulsfrequenz 82, Blutdruck 142 mm. Nachdem dieser Zustand nahezu 2 Minuten angedauert, kehren allmählich die normalen Verhältnisse zurück.

Die aufgeführten Versuche zeigen, dass das Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in kleinen Mengen bei intravenöser Injection dem Phenylmethylisoxazolchlormethylat völlig analog sich verhält. Es bewirkt wie dieses nach einigen Secunden einen vorübergehenden völligen Stillstand der Athmung in Exspirationsstellung. Die Dauer dieses Stillstandes wächst mit der Grösse der Dosis. 1—2 mg für die Körpergewichtseinheit erzeugten einen Stillstand von 7 Secunden, 3—4 mg einen solchen von mehr als einer Minute. Nach dieser Zeit beginnt die Athmung wieder, zunächst ganz schwach und langsam, um dann rasch an Frequenz und Tiefe zuzunehmen, so dass nach ca. 1 Minute die früheren Verhältnisse erreicht sind. Während des Athemstillstandes sinkt die Pulsfrequenz, und der Blutdruck geht in die Höhe. Beides, namentlich das erstere, ist aber häufig nicht so stark ausgesprochen, wie beim Isoxazol. Lähmende Einflüsse auf das Gefässsystem und wahrscheinlich auch auf das Herz, welche in Dosen über 4 mg ein rasches Absinken des Druckes bewirken, scheinen dabei im Spiele zu sein. In einzelnen Fällen bewirkten kleine Dosen keinen vollständigen Athemstillstand,

die Athemcurve wird nur während 20—40 Secunden sehr niedrig, und die Frequenz sehr vermindert.

Etwas anders verhielt sich das Dimethylphenylpyrazolchlormethylat. Kleinere Dosen (Milligramme) bewirkten regelmässig nur eine Herabsetzung der Respirationsfrequenz und noch mehr der Respirationsintensität, so dass die Athemcurve während 20—30 Secunden ganz niedrig wird und graphisch kaum mehr zum Ausdrucke kommt. Durch grössere, schon der letalen sich nähernden Dosen (Centigramme) konnten wohl völlige Athmungsstillstände erzeugt werden, dieselben wurden jedoch immer in Zwischenräumen von 5—10 Secunden durch eine krampfhafte inspiratorische Bewegung unterbrochen. Während der Herabsetzung, resp. Aufhebung der Athmung bestanden Pulsverlangsamung, Blutdrucksteigerung und häufige Krampfanfälle der Körpermuskulatur.

Das Ergebniss dieser Versuche ist daher kurz gefasst, dass beide Pyrazolchlormethylate, insbesondere das Chlormethylat des Diphenylmethylpyrazols eine dem Methylphenylisoxazolchlormethylat ganz analoge Wirkung auf Athmung und Kreislauf haben. Während jedoch die intravenösen Wirkungen des Isoxazols sich fast beliebig oft wiederholen oder durch entsprechende Steigerung der Dosis zu sehr langer Dauer ausdehnen lassen, ohne das Leben des Thieres zu gefährden, ist dies bei den Pyrazolen wegen der offenbar grösseren allgemeinen Giftigkeit nur in beschränktem Maasse der Fall.

Von anderen Ammoniumbasen wurden noch folgende untersucht:

Das Chinolinchlormethylat, erhalten aus dem Jodmethylat durch Umsetzung mit frisch gefälltem Chlorsilber, vom Schmelzpunkte 125°C., zeigte sich in intravenösen Gaben bis zu 0,05—0,025 pro Kilo Körpergewicht ganz wirkungslos. Es war in diesen relativ hohen Dosen nur eine längere Zeit geringe Verlangsamung der Athmung zu constatiren.

Ganz unwirksam waren ferner in gleichen Dosen das Trimethyl- und Triaethylammoniumchlorid, sowie das Tetraaethylammoniumchlorid, welche H. Prof. v. Miller mir aus seiner Sammlung zu überlassen die Freundlichkeit hatte, ebenso das Triaethylmethylammoniumchlorid, das aus Triaethylamin und Jodmethyl mit nachträglicher Umsetzung durch Chlorsilber erhalten worden war, und dessen Pikrat den Schmelzpunkt 265°C. besass.[1])

Um so auffallender war das Verhalten des Tetramethyl-

1) Nach Lossen, Anal. der Chemie. Bd. CLXXXI, S. 374 schmilzt Methyltriaethylammoniumpikrat bei 267—268°.

ammoniumchlorids. 0,005 in Ohrvene injicirt, erzeugten bei einem 2300 g schweren Kaninchen, an dem blos die Athmung graphisch registrirt wurde, unter starken Krämpfen eine etwa 40 Secunden andauernde Störung der Athmungscurve. In der Mitte ein fast 10 Secunden währender, völliger Stillstand, zu beiden Seiten unregelmässig in Frequenz und Intensität verminderte Athemzüge. Eine nach einiger Zeit wiederholte, verdoppelte Dosis 0,01 setzte der Athmung dauernd ein Ziel, dieselbe kam auch nach lange fortgesetzter künstlicher Beathmung nicht wieder. Bei einem zweiten 2100 g schweren Kaninchen hatten 0,005 sofort diesen letzteren Effect. Noch empfindlicher zeigte sich ein 3. Thier, bei dem auch die Kreislaufsverhältnisse aufgenommen wurden.

Kaninchen 3400 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel, Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

3 h. 58 m. 228 pro Minute. Blutdruck 108 mm, Respirationsfrequenz 99 pro Minute.

4 h. — m. 0,001 Tetramethylammoniumchlorid in 1 proc. Lösung in Vena jugularis: Nach ungefähr 5 Secunden wird die Athmung plötzlich sehr in ihrer Stärke herabgesetzt und in der Frequenz vermindert, so dass die Athemcurve fast zu einer Geraden wird, gleichzeitig sinkt der Blutdruck rasch auf die mittlere Grösse von 20 mm herab, während die Pulse sehr verlangsamt und gross werden. Nach 4 Secunden nimmt die Athmung rasch wieder zu, und steigt der Blutdruck wieder auf die Norm empor, während die Pulsverlangsamung noch etwas länger anhält. Nach einer Minute sind die normalen Athmungs- und Kreislaufsverhältnisse wieder hergestellt.

4 h. 8 m. 0,001 Tetramethylammoniumchlorid erzeugt wieder genau dieselben vorübergehenden Veränderungen in Athmung und Kreislauf wie vorher.

4 h. 18 m. 0,0005 Tetramethylammoniumchlorid bewirkt eine starke Herabsetzung der Athmungsintensität für 3—4 Athemzüge, während der Blutdruck auf 56 mm herabsinkt, und der Puls sich verlangsamt (21 Schläge in 10 Secunden). Athmung und Blutdruck werden in den nächsten Secunden wieder normal, wogegen der Puls erst nach circa 1 Minute die frühere Frequenz wieder erreicht.

4 h. 24 m. 0,0005 Tetramethylammoniumchlorid verhalten sich wie vorhin.

4 h. 30 m. 0,002 Tetramethylammonium bringen die Respiration zum vollständigen Stillstande, gleichzeitig sinkt der Blutdruck auf 16 mm, und der Pulsschlag wird langsam und unregelmässig. Nach 1/2 Minute künstlicher Beathmung, wodurch der Puls wieder regelmässig und frequenter wurde (198 in 1 Minute), und der Blutdruck auf 30 mm sich gehoben hatte, setzte die natürliche Athmung wieder ein. Sie war tief, aber langsam (36 in 1 Minute) und darum offenbar ungenügend, denn nach einer 1/2 Minute sank der Blutdruck wieder, der Puls wurde wieder langsamer, und auch die Athmung erlosch. Trotzdem diesmal mit dem Beginne

der künstlichen Athmung gewartet wurde, bis das Thier als moribund zu betrachten war, nämlich nur mehr alle 4—5 Secunden ein schwacher Herzschlag kam, und die Manometerfeder fast die Abscisse (Nulllinie) berührte, vermochte dieselbe Puls und Blutdruck rasch zu bessern. Nachdem letzterer auf 38 mm sich gehoben, war auch die natürliche Athmung wieder sichtbar. Die künstliche Beathmung wurde aber noch einige Minuten fortgesetzt, bis der Blutdruck normal (95 mm) geworden, bei 132 Pulsfrequenz. Die nun freigelassene natürliche Athmung hatte eine Frequenz von 51 und eine grosse Intensität (18 mm Höhe der Curve). Sie erhielt sich aber nur 30 Secunden auf dieser Höhe, dann wurde sie langsamer und hörte nach einer Minute ganz auf. Gleichzeitig sank wieder der Blutdruck bis fast auf die Nulllinie, und war der Puls beim letzten Athemzuge schon sehr verlangsamt, aussetzend und schwach, so dass er durch die Manometerfeder nur noch sehr wenig zum Ausdrucke kam. Sofort eingeleitete künstliche Respiration hatte diesmal keinen Erfolg.

Das Tetramethylammonium zeigt sich nach diesen Versuchen von sehr grosser, übrigens bereits bekannter Giftigkeit.[1]) Dieselbe ist um so überraschender, als die beiden anderen quaternären Basen Tetraaethyl- und Triaethylmethylammonium sich sehr wenig wirksam zeigten. Bei diesen brachten Gaben von 25 mg pro Kilo noch keine merkbare Veränderung; bei jenem war $^1/_3$ mg schon von starker Wirkung. Die Substanz lähmt die Respiration und setzt gleichzeitig den Blutdruck bis auf wenige Millimeter herab. Wodurch letzteres bewirkt wird, bedarf noch näherer Untersuchung. Wahrscheinlich sind mehrere Ursachen (Gefässlähmung und Herzlähmung) betheiligt. Bei Dosen, welche die letale nicht ganz erreichen, kann die dadurch hervorgerufene Störung vorübergehender Natur sein, und es bei blosser Beobachtung der Athmung den Anschein erwecken, als wäre eine dem Isoxazol einigermassen ähnliche Wirkung vorhanden. Die nähere Untersuchung der Kreislaufsveränderungen ergiebt indess, dass beide Erscheinungen von einander völlig verschieden sind.

Es hat sich somit die eigenthümliche Wirkung des Phenylmethylisoxazolchlormethyls auf Athmung und Kreislauf nur noch bei den Chlormethylaten des Phenyldimethylpyrazols und Diphenylmethylpyrazols finden lassen. Diese Substanzen sind Glieder der Gruppe, welche Hantzsch[2]) unter der Collectivbezeichnung Azole zusammenfasst.

1) Vergl. Dufaux, Ueber die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

2) Liebig's Annalen. Bd. CCXLIX.

XVIII.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Galleabwesenheit im Darme.

Von

E. Stadelmann.

Die Pharmakologie ist uns eine genügende Erklärung für die Wirkung der einzelnen Abführmittel bisher noch immer schuldig geblieben. Die verschiedenen Theorien, die hierüber aufgestellt sind, und die Experimente, auf welche sie sich stützen, sind, als nicht einwandsfrei, nicht unbekämpft geblieben, keine derselben hat bisher sich absolute Anerkennung sichern können. Unter die Zahl dieser Theorien, die ich weder hier aufzählen, noch auf ihren Werth prüfen möchte, ist eine, die von Buchheim und seinen Schülern aufgestellt, resp. auch in Experimenten geprüft worden ist, und die auch das Interesse des praktischen Mediziners in hohem Maasse verdient, und die dahin geht, dass bei vielen Abführmitteln die Gegenwart von Galle im Darme zu ihrer Wirkung nothwendig ist. Wir haben bei verschiedenen Formen von Icterus, besonders beim Icterus catarrhalis, mit lebhaften Verdauungsstörungen zu thun, Obstipation ist da durchaus nicht selten, und die Frage, welche Abführmittel unter diesen Umständen wirksam sind, hat lebhaftes practisches Interesse. In der neueren Zeit sind, soweit ich die Litteratur übersehe, experimentelle Untersuchnngen hierüber nicht angestellt, und die Frage, ob die Galle wirklich die ihr von Buchheim und H. Köhler zugeschriebene Wichtigkeit für die Wirksamkeit der Abführmittel, oder wenigstens einige derselben, hat, erscheint noch eine offene. Ich habe daher bei meinen Studien über die Pathologie des Icterus auch diesen Punkt berücksichtigt und mit einigen meiner Schüler besonders den Herren DDr. A. Loewenton[1]) und J. Dombrowski[2]) Experimente nach dieser Richtung hin angestellt, auch die Herren O. Müller[3]) und L. Winteler[4]) haben einige Untersuchungen, die hier in Be-

1) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel u. s. w. Dissert. Dorpat 1891.

2) Experimentelle Untersuchungen u. s. w. Dissert. Dorpat 1891.

3) Ueber den Einfluss einiger pharmakolog. Mittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dissert. Dorpat 1890.

4) Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle. Dissert. Dorpat 1891.

tracht kommen, geliefert. Ich möchte über die Resultate derselben hier im Zusammenhange kurz berichten.

Vorausschickend bemerke ich, dass bei diesen Studien auch noch einige andere Fragen daneben experimentell geprüft wurden, über die ich mich aber hier nicht weiter auslassen möchte. Die Untersuchungen wurden an Hunden mit completer und permanenter Gallenfistel (Unterbindung und Resection eines möglichst grossen Stückes des Ductus choledochus) angestellt, die bei gleichmässiger Ernährung annähernd constantes Gewicht bewahrten. Da wir die Thiere fast stets nur des Tages untersuchten, und die Galle nur während 12 Stunden aufgefangen und nach aussen abgeleitet wurde, während die Hunde des Nachts ihre aus der Fistel abfliessende Galle auflecken konnten, was sie auch unzweifelhaft thaten, so handelt es sich streng genommen bei unseren Experimenten nicht um absolute Gallenabwesenheit, sondern nur um Gallenarmuth des Darmes, doch auch so dürfte das practische Interesse für diese Untersuchungen gewahrt sein, denn absoluter Gallenmangel des Darmes besteht auch bei unseren Kranken selten, ausserdem waren die Faeces der Versuchsthiere meistens sehr hell, fast thonfarben, so dass daraus ebenso wie aus anderen Untersuchungen der Schluss gezogen werden konnte, dass die auf diesem unphysiologischen Wege eingeführte Galle — und bei ihr werden als wirksame und wichtige Bestandtheile derselben für unsere Frage wohl nur die Gallensäuren in Betracht kommen — rasch vom Magen aus resorbirt wird und nur zum allerkleinsten Theile, denselben passirend, in den Darm gelangt. Die Experimente, auf welche ich nun gleich eingehen werde, wurden in der Weise angestellt, dass die Wirkung der zu untersuchenden Stoffe zuerst an einem Controlthiere (eine ca. 13,5 Kilo schwere Hündin) ausprobirt und dann dem ca. 20,8 Kilo schweren Gallenfistelhunde die entsprechende, auf sein Gewicht ausgerechnete Dosis des fraglichen Medicamentes beigebracht wurde. Bald erhielten die Thiere die Mittel in Fleisch, resp. Brod eingepackt, bald in Lösungen, die entweder mit der Schlundsonde eingeführt oder in eine aus der Backe emporgezogene Tasche eingegossen wurden, aus der sie der Hund herunterschluckte. Selbstverständlich wurden zwischen den einzelnen Versuchen, die auf diese Weise recht zeitraubend waren, die nöthigen Pausen eingeschaltet, auch wurden die einzelnen Mittel nur gegeben, wenn wir uns bei den Versuchsthieren von ihrer normalen Verdauung überzeugt hatten (der letzte Stuhlgang musste fest gewesen, das vorgesetzte Futter mit gutem Appetit verzehrt sein).

Die Versuchsthiere wurden Morgens und Abends genau um dieselbe Stunde gefüttert (theils um 8, theils um 9 Uhr), die Medi-

camente wurden regelmässig mindestens 2 Stunden nach der Mahlzeit eingegeben.

Den eigentlichen Versuchen möchte ich mit Rücksicht auf die Angaben von Buchheim und seinen Schülern, welche einen Theil der Abführmittel in der Weise prüften, dass sie sie als Emulsionen mit Oel bald ohne, bald mit Zusatz von Ochsengalle oder taurocholsaurem Na als Klysmata sich selbst applicirten, einige Experimente mittheilen, bei welchen dem Gallenfistelhunde eine Lösung von gallensauren Salzen in Wasser als Klystier beigebracht wurde. Beim Menschen sollen Klystiere von Ochsengalle nach Daraszkiewicz[1]) ohne Einfluss bleiben. Beim Hunde konnte Dr. Winteler bei seinen folgenden Versuchen etwas Aehnliches nicht finden.

Versuch 1 den 4. Mai 1892. Um 9 h. 45 m. werden dem Gallenfistelhunde 100 ccm einer 2 proc. Lösung von taurocholsaurem Na als Klysma beigebracht. — Um 3 h. Nachm. breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 6. Mai. Morgens 7 h. 100 ccm einer 3 proc. Lösung von taurocholsaurem Na als Klysma. Bald nachher starke Unruhe. Um $^1/_2$11 h. flüssiger Stuhl.

Versuch 3 den 8. Mai. 7 h. Morgens 100 ccm einer 3 proc. Lösung taurocholsaurem Na als Klysma. Danach kein Stuhl, aber starke Unruhe des Thieres.

Wir haben diese Frage, die für uns unwesentlich insofern war, als wir unsere Medicamente fast stets per os nie als Klysma gaben, nicht weiter verfolgt, indessen dürfen wir aus denselben doch den Schluss ziehen, dass wenigstens die gallensauren Alkalien, um nicht von der Galle selbst zu sprechen, in irgendwie concentrirteren Lösungen beim Hunde eine beträchtliche Reizung der Mastdarmschleimhaut ausüben, dass daher die Angaben von Daraszkiewicz eine genauere Nachprüfung verdienen.

I. *Podophyllin* (Dr. Müller).

Rutherford und Vignal[2]) geben an, dass die Wirksamkeit von Podophyllin bei Abwesenheit von Galle im Darme bedeutend geringer sei und langsamer eintrete.

Versuch 1 den 11. October 1890. Um 10 h. 0,02 Podophyllin in Alkohol gelöst pro Schlundsonde. Danach kein Stuhl.

Versuch 2 den 15. October. Um 10 h. 0,05 Podophyllin in Fleisch. Abends 8 h. fester, farbloser Stuhl nach 3tägiger Verstopfung.

Versuch 3 den 17. October. Um 10 h. 0,1 Podophyllin in Fleisch. Abends 8 h. fester, farbloser Stuhl.

1) Meletemata de Resinarum praesertim Resinae Gutti in tractu intestinali rationibus. Dissert. Dorpat 1858.

2) Brit. med. Journ. 1875 October, November, December. Refer. in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. CLXX. 1876.

Controlversuche am normalen Hunde wurden mit diesem Medicament nicht gemacht. Ziemlich bedeutende Dosen erzeugten beim Gallenfistelhunde keine deutlich abführende Wirkung, hatten aber auch keine Nebenerscheinungen hervorgerufen.

II. *Podophyllotoxin* (Dr. Loewenton).

Podophyllotoxin wurde zuerst von Podwyssotzki[1]) sen. dargestellt, ein reineres, gut krystallinisches Präparat erst kürzlich von Neuberger.[2]) Beide Autoren untersuchten auch näher seine physiologische Wirkung und kommen zu der Ueberzeugung, dass es die Darmschleimhaut stark reizt und in Entzündungszustand versetzt.

Ueber die Wirkungsweise der Podophyllotoxins gehen aber die Meinungen der beiden oben genannten Autoren vollkommen auseinander. Während Podwyssotzki behauptet, die Wirkung sei unzweifelhaft keine locale, sondern eine vom centralen Nervensysteme ausgehende, kommt Neuberger auf Grundlage seiner Versuche zu der Ueberzeugung, dass das Podophyllotoxin ein Körper ist, der vorwiegend local, nach Analogie der scharfen Stoffe, wirkt. Die bei subcutaner Einverleibung eintretenden Veränderungen im Darmcanale wären sonach als eliminative Wirkungen aufzufassen. Ich kann zwar aus meinen Versuchen keinen Schluss in dieser Hinsicht ziehen, möchte aber bemerken, dass sowohl das ganze Bild der Vergiftungserscheinungen, welches beide Autoren vollkommen übereinstimmend schildern, als besonders der Umstand, dass zur deutlichen Wirkung die subcutane Dosis immer viel kleiner gegeben werden muss, als die innerliche, selbst wenn bei letzterer kein Erbrechen eintritt, mehr für die Ansicht von Podwyssotzki zu sprechen scheint, die Wirkung des Podophyllotoxins sei keine locale.[3])

Die Experimente von Neuberger scheinen nicht darauf zu deuten, dass zur Wirkung des Podophyllotoxins die Gegenwart von Galle im Darme nothwendig ist, die natürlich garnicht in Betracht kommen kann, wenn die Wirkung des Medicamentes nach Podwys-

1) Pharmakologische Studien über Podophyllum peltatum. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII. 1881.

2) Ueber die Wirkung des krystallisirten Podophyllotoxins. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. 1890.

3) Nebenbei möchte ich bemerken, dass Neuberger bei seinen Injectionen, selbst unter den sorgfältigsten antiseptischen Cautelen, regelmässig grosse Abscessbildungen bekam, so dass er diese Versuche als einen Beitrag zur Entscheidung der Frage, ob Eiterungen auch ohne Mitwirkung von Mikroorganismen entstehen können, betrachtet. Ich habe in 6 Fällen, wo ich Injectionen mit amorphem Podophyllotoxin vornahm, keine Spur von Abscessen gesehen, allerdings waren meine injicirten Lösungen erheblich weniger concentrirt, als die von Neuberger.

sotzki eine centrale ist. Neuberger unterbindet, um die Ueberflüssigkeit der Galle im Darme zum Zustandekommen der abführenden Wirkung des Podophyllotoxins nachzuweisen, den Duct. choledochus bei kleinen Hunden und giebt nun 2—4 Tage nach der Operation subcutan dem einen 0,03 g Podophyllotoxin, dem zweiten 0,025 g, dem dritten wieder 0,03 g. Das Gewicht der Hunde war 3,05; 3,54 und 4,2 Kilo. In allen 3 Fällen wirkt das Mittel stark drastisch, die Thiere sterben nach kurzer Zeit, wobei die Section zeigt, dass die Unterbindung des Duct. choledochus eine perfecte ist.

Indessen scheinen mir seine Experimente aus dem Grunde, weil er das Mittel in diesen Fällen subcutan anwandte, und die Ansicht von Podwyssotzki über die centrale Wirksamkeit des Medicamentes noch keineswegs genügend widerlegt ist, nicht vollkommen beweisend.

Das von uns verwandte Podophyllotoxin war amorph und von E. Merck bezogen. Nur in einem Versuche wurde das Medicament dem Gallenfistelhunde subcutan, in den übrigen per os beigebracht.

A) innerliche Verabreichung.

Die wirksame Dosis beträgt bei dem Controlhunde 0,012 g. Danach erfolgt 7 Stunden später flüssiger Stuhl. Die entsprechend wirksame Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,018 g.

Versuch 1 den 7. März 1891. Um 9½ h. werden 0,01 Podophyllotoxin in alkalischer Lösung dem Gallenfistelhunde per Schlundsonde eingegeben. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 8. März. Um 9 h. 0,018 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Abends wiederum fester Stuhl.

Versuch 3 den 10. März. Um 9½ h. 0,025 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Morgens war fester Stuhl. Um 3 h. und Abends 8 h. je etwas breiigerer Stuhlgang.

Versuch 4 den 16. März. Um 9 h. 0,035 Podoph. in gleicher Weise. Nach 3 Stunden Erbrechen, welches sich im Laufe des Tages noch 2 mal wiederholt. Stuhl des Abends eher breiig.

Versuch 5 den 5. März. Um 9 h. 0,048 Podophyllotoxin. Zwei Stunden später starkes Erbrechen, das sich im Verlaufe des Tages noch mehrfach wiederholt. Drei Stunden nach der Application ein breiiger, späterhin an demselben Tage noch zwei flüssige Stühle, ja noch am Abende des 6. ist der Stuhl noch breiig.

B) subcutane Verabreichung.

Der Controlhund hatte nach 2 mg breiigen Stuhl, nach 4 mg erfolgte starke Wirkung 4 Stunden später. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,0062.

Versuch 1 den 9. März. Um 9 h. 0,0035 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung subcutan. Abends fester Stuhl.

Nach diesen Versuchen ist vielleicht bei Gallenabwesenheit im Darme nach innerlicher Verabreichung von Podophyllotoxin die Wirkung abgeschwächt, denn erst erheblich höhere Dosen erzeugen bei dem Gallenfistelhunde starke Wirkung, doch reichen meines Erachtens die angestellten Experimente nicht aus, um diesen Schluss als einen absolut sicheren hinzustellen. Hervorzuheben sind die starken gastrischen Symptome nach den grösseren Dosen.

C) Podophyllotoxin mit Sapo medicat. (Dr. J. Dombrowski).

Verschiedene der von uns untersuchten Medicamente wurden auch noch in Verbindung mit med. Seife, die ja so häufig mit Abführmitteln combinirt wird, studirt. Der Gedanke, dass diese Zusammensetzung ihre Wirksamkeit erhöhen könne, lag auch durchaus nahe. Betrachten wir es doch als practisch sichergestellt, dass z. B. Jalapenseife stärker abführend wirkt als die reine Jalapa selbst. Sapo medicatus allein hat bei den Hunden augenscheinlich nur sehr geringe abführende Wirkung. Der Controlhund zeigte nach 3,5 g einen breiigen, nach 4,5 g zwei breiige Stühle, kleinere Dosen blieben einflusslos. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde beträgt circa 5,5 g Seife. Ich möchte die einzelnen Versuche nicht in Extenso mittheilen, es wurden Dosen 1,0; 2,0; 3,5; 5,5 Sapon. medicat. ohne jede abführende Wirkung gegeben. Da nun bei den meisten Mitteln dem Versuchsthiere nie mehr als 1—2 g Sapon. medic. verabreicht wurde, so lässt sich wohl annehmen, dass die Seife allein bei den Thieren in diesen kleinen Dosen einflusslos ist.

Was nun die Podophyllotoxinseife anlangt, so wurde diese für jeden einzelnen Versuch besonders, und zwar in der Weise hergestellt, dass zu der entsprechenden Dosis Podophyllotoxin 1,0 Sapon. med. genommen wurde, beide Medicamente wurden zusammen in Alkohol gelöst, der Alkohol selbst dann wieder abgedampft. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass sich dabei das Podophyllotoxin mehr oder weniger zersetzt, doch sollen die Zersetzungsproducte gleichfalls wirksam sein, wie ich dies einer freundlichen Mittheilung von Collegen Kobert in Dorpat entnehme.

Jedenfalls zeigte sich beim Controlhunde nach 0,02 Podophyllotoxin mit 1,0 Sapon. med. sehr deutliche Wirkung. Das Thier hatte danach 2 flüssige und einen breiigen Stuhlgang. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,03 Podophyllotoxin mit 1,0 Sapon. med.

Weder 0,03, noch 0,045 Podophyllotoxin mit 1,0 Seife gemischt, hatten aber Abführwirkung, der Stuhl blieb fest. Erst nach 0,06 Podoph.

mit derselben Menge Seife erfolgt 10 Stunden später halbfester, halbflüssiger Stuhl.

Die Wirkung erscheint also auch nach diesen Versuchen beim Gallenfistelhunde stark herabgesetzt. Erst die doppelte Dosis der ausgerechneten hat schwachen Erfolg. Die Dosis musste noch höher gegriffen werden als ohne Seife, doch blieben hier die gastrischen Symptome fort. Demnach würden diese Versuche übereinstimmendes Resultat nach der Richtung hin zeigen, dass die Wirkung von Podophyllotoxin bei Galleabwesenheit im Darme erheblich herabgesetzt ist, und dass die Mischung mit Seife die Wirkung noch weiter hindert (Zersetzung).

D) Podophyllotoxin mit gallensauren Salzen (Dr. J. Dombrowski).

Es wurden weiterhin einige Versuche darüber angestellt, ob die gleichzeitige Zufuhr von gallensauren Salzen (der einzelnen Dosis von Podophyllotoxin wurden jedesmal 3,0 gallensaure Salze zugesetzt) per os die Wirkung des Medicamentes zu verstärken im Stande sei. Da aber Dosen von 0,018 und 0,025 keinen deutlichen Erfolg zeigten, so ist wohl der Schluss gerechtfertigt, dass die Combination mit gallensauren Salzen per os die Wirkung des Podophyllotoxins zu verstärken nicht im Stande ist (die deutlich wirksame Dosis wäre 0,018 gewesen). Wir werden später sehen, dass bei anderen Mitteln diese Versuche ein positives Ergebniss hatten.

III. *Calomel* (Dr. Dombrowski).

Der Controlhund bekam um 11, 1 und 3 h. je 0,3 Calomel und hatte danach um 7 h. breiigen, in der Nacht noch einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund wäre je 0,4. Zuerst wurden einige Experimente mit wesentlich kleineren Dosen angestellt, denen andere mit grossen Dosen folgen.

Versuch 1 den 27. Mai 1891. Der Hund bekommt um 9, 11 und 1 h. je 0,1 Calomel. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 28. Mai. Um 9, 12 und 3 h. je 0,1 Calomel. Abends kein Stuhl.

Versuch 3 den 29. Mai. Um 9, 12 und 3 h. je 0,1 Calomel. Abends kein, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Versuch 4 den 21. Mai. Morgens kein Stuhl. Um 9, 11 und 1 h. je 0,4 Calomel. Um 11 3/4, 12 3/4, 4 1/2 h. starkes Erbrechen. Um 12 1/2 h. (d. h. also schon nach 2 Dosen) breiiger Stuhl, um 1, 4 1/2, 7 h. und in der Nacht flüssiger Stuhl. Abends verminderte Appetenz.

Versuch 5 den 23. Mai. Morgens fester Stuhl, guter Appetit. Um 9, 11 und 1 h. je 0,2 Calomel Um 2 h. starkes Erbrechen, ebenso in

der Nacht. Um 5 und 7 h., sogar in der Nacht, flüssiger Stuhl. Abends verminderte Appetenz, ebenso den 24. Morgens.

Demnach ist für Calomel jedenfalls keine verminderte Wirkung infolge der Gallenabwesenheit im Darme festzustellen.

IV. *Aloë* (Dr. Loewenton).

Wedekind[1]) war der Erste, der auf Grundlage von Beobachtungen am Krankenbette behauptete, dass die Absonderung der Galle und deren Ergiessung in den Darmkanal eine zur purgirenden Wirkung der Aloë nothwendige Bedingung sei. Er konnte nämlich Ikterischen, solange sie farblose Stühle hatten, bis über eine Unze (30,0 g) ohne Erfolg eingeben. Ausserdem fand er, dass Klystiere aus 2 Drachmen bis 1/2 Unze (7,5—15,0 g) — Aloëextract in lauem Wasser nicht mehr reizten als Klystiere von lauem Wasser allein. Zwar erfolgte in einigen Fällen, wo diese Klystiere längere Zeit zurückblieben, starkes Purgiren nach ca. 8 Stunden, aber Wedekind meint, dass die Aloë zuerst resorbirt und dann aus dem Blute in die Leber abgesondert, somit mit der Galle wieder vermischt wurde und nur darum abführend wirkte. Die Erklärungsweise ist, wie man leicht einsieht, eine gesuchte. Es besteht, nach Wedekind, die primäre und allgemeine Wirkung der Aloë in vermehrter Reizung der Leber und dadurch verstärkter Absonderung der Galle, welche letztere das Purgiren hervorbringt. Als ausgezeichnetes Cholagogum wurde die Aloë nach Wedekind's Aussage schon vom „alten“ Wolfgang Wedel erkannt, ihm aber gehört die Entdeckung, dass sie als Cholagogum wirken muss, wenn sie purgiren soll.

M. de Cube[2]) experimentirte an Katzen, denen er 20 Gran (1,25 g) Aloë in Wasser gelöst mit 5 Gran (0,3 g) trockener Galle ins Rectum injicirte. Es erfolgte darauf Durchfall, während die wässrige Lösung des Aloëextractes an und für sich, ebenso die entsprechende Menge Galle allein, keinen Effect hatten. Darauf machte de Cube an drei Katzen folgenden Versuch: er eröffnet die Bauchhöhle, zieht den Dünndarm hervor, unterbindet ihn unterhalb der Einmündungsstelle des Duct. choledochus und legt nun in den an einer Stelle aufgespaltenen Darm 25 Gran (1,55 g) Aloë in Form eines Bolus hinein. Darauf tödtet er die eine Katze nach 24, die zweite nach 2 mal 24, die dritte nach 3 mal 24 Stunden. In allen 3 Fällen war kein Stuhl erfolgt, die Faeces in den Därmen waren fest. Ein Controlversuch mit Senna, in derselben Weise vorgenommen, ergab dasselbe Resultat. (!).

1) Ueber die Wirkungsart und die Anwendung des wässrigen Extractes der Aloë als Purgirmittel. Rust's Magazin für die ges. Heilkunde. Bd. XXVII. Berlin 1827.

2) Disquisitiones pharmacologicae de Aloë. Diss. Dorpat 1859.

C. Sokolowski[1]) machte sich selbst Klysmata aus Aloë 6 Gran (0,36 g) mit trockener Galle 5 Gran (0,3 g) gemengt. Die Wirkung trat sehr bald ein. Aloë allein in wässriger Lösung, ebenso Aloë in Combination mit den einzelnen Bestandtheilen der Galle (taurocholsaures Na, glykocholsaures Na, Schleim) waren, als Klysma applicirt, wirkungslos.

Hiller[2]) dagegen fand, dass 0,1—0,2 Aloini in wässriger Glycerinlösung als Mastdarminfusion abführend wirkt.

Im Handbuche der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach, Berlin 1884, S. 581, ist erwähnt, dass Mitscherlich[3]) die Angaben von Wedekind ebenfalls nicht bestätigen konnte.

Kleine Dosen von Aloë, d. h. 0,1, 0,2, 0,5 (Dr. Müller), hatten nur undeutlichen Einfluss, die Lehrbücher der thierärztlichen Arzneimittellehre[4]) geben auch an, dass bei Hunden sehr grosse Dosen von Aloë zur abführenden Wirkung nothwendig sind. Der Controlhund zeigte nach 6,0 Extract. Aloës starke Wirkung. Zwei Stunden nach der Eingabe des Mittels breiiger und im Laufe der nächsten 2 Tage flüssiger Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 9,2 g.

Versuch 1 den 14. Januar 1891. Um 10 h. werden 3,0 Extract. Aloës in 60 ccm Wasser per Schlundsonde eingegeben. Abends fester, am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 16. Januar. Um 10 h. 5,0 Extract. Aloës in Fleisch. Am Abend fester, im Laufe der Nacht breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 17. Januar. Um 9 h. 4,0 Extract. Aloës, um 10 h. noch weitere 3,0 in Fleisch. Abends mangelhafter Appetit, breiiger Stuhl. Am 18. Morgens mangelhafter Appetit, flüssiger Stuhl, Abends fester Stuhl und guter Appetit.

IV. A) *Versuch mit Aloin* (Dr. Loewenton).

Das Präparat war von E. Merck bezogen. Die Wirkung desselben beim Controlhunde war folgende: Nach 0,6 Aloin ein breiiger Stuhl; nach 1,0 6 Stunden später ein flüssiger Stuhl; nach 2,0 4 Stunden später wiederholte flüssige Entleerungen. Dieser letzteren Dosis würden 3,0 beim Gallenfistelhunde entsprechen.

Wir können demnach von der Aloë und dem Aloin keine abgeschwächte Wirkung bei Galleabwesenheit im Darme feststellen. Die

Versuch 1 den 26. Januar. Um 4 h. 3,0 Aloin in Fleisch. Abends fester, in der Nacht und am nächsten Morgen flüssiger Stuhl.

---

1) Disquisitiones pharmacologicae de Aloë et Coloquinthidum fructu. Diss. Dorpat 1859.

2) Ueber die subcutane Anwendung von Abführmitteln. Zeitschrift f. klin. Med. 1882. Bd. IV.

3) Wahrscheinlich in dessen Lehrb. d. Arzneimittell. Nähere Angaben fehlen.

3) Fröhner, Stuttgart 1889.

wirksamen Dosen entsprachen ungefähr der beim Controlthiere erprobten und ausgerechneten.

V. A) *Gummi-Gutti* (Dr. Loewenton).

Das Gummi-Gutti wurde von Buchheim und seinen Schülern genauer untersucht, wobei Daraszkiewicz[1]) constatiren konnte, dass Clysmata von Gummi-Gutti in Oelemulsion wirkungslos blieben, wurde aber Ochsengalle hinzugesetzt, so trat die abführende Wirkung ein, während Ochsengalle an und für sich, als Klysma beigebracht, wiederum ohne Einfluss blieb. Daraszkiewicz, wie auch die übrigen, weiter unten von mir erwähnten Schüler Buchheim's experimentirten an sich selbst und Buchheim. Untiedt[2]) fand, dass die Clysmata am stärksten wirken, wenn man dem Gummi-Gutti taurocholsaures Na hinzusetzt. Schaur[3]), der auch unter Buchheim, aber an einem Hunde mit constanter, permanenter Gallenfistel seine Versuche anstellte, gab das Gummi-Gutti in Oelemulsion per os ein. Von 2 Dosen des reinen Harzes zu je 20 Gran (1,25 g) wurde nur eine nicht erbrochen, bewirkte aber keinen Stuhl. Eine Dosis von 30 Gran (2,0 g) hatte bei Fleischnahrung zwei flüssige, braun gefärbte Stühle zur Folge. Alle noch ferner beigebrachten Dosen von 30 Gran (2,0 g) wurden erbrochen.

Will man Gummi-Gutti Hunden eingeben, so stösst man auf den unangenehmen Umstand, dass dieses Laxans bei ihnen sehr bald Erbrechen erregt, so dass beim Controlhunde nicht genau die wirksame Dosis zu ermitteln war. Er bekam zuerst 0,7 Gummi-Gutti mit Brod, und zwar in 2 Theilen (um 12 h. und um 3 h.), worauf ein breiiger Stuhl am nächsten Tage erfolgte. Ein anderes Mal erhielt er im Laufe eines Tages 4 mal zu 0,5 Gummi-Gutti. Nach den ersten 2 Dosen erfolgte Erbrechen, wobei das erste Mal alles Erbrochene wieder aufgefressen wurde. Am nächsten Tage hatte der Hund 2 mal dünnflüssigen, darauf noch im Laufe der folgenden 2 Tage einige Male breiigen Stuhl. Beim Gallenfistelhunde wurde mit kleinen Dosen begonnen. Das Präparat war von E. Merck bezogen.

Versuch 1 den 19. December 1890. Um 10 h. 0,2 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 20. December. Um 10 und 12 h. je 0,2 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

---

1) Meletemata de Resinarum praesertim Resinae Gutti in tractu intestinali rationibus. Diss. Dorpat 1858.

2) De bilis vi in effectu quorundam remediorum purgantium. Diss. Dorpat 1858.

3) Beitrag zur Ermitteluug der Ursachen des verschiedenen Verhaltens einiger Harze gegen den Darm. Diss. Dorpat 1866.

Versuch 3 den 21. December. Um 10 und 12 h. je 0,3 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 4 den 22. December. Um 10 und 12 h. je 0,5 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends nicht ganz fester Stuhl.

Versuch 5 den 24. December. Um 8, 10 und 12 h. je 0,5 Gummi-Gutti in Fleisch. Hund danach sehr unruhig. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 6 den 9. Februar 1891. Um 10 h. 1,0 Gummi-Gutti mit Fleisch, um 11 h. 1,5 als Wasseremulsion per Schlundsonde. Bald nachher starkes Erbrechen; Brechen und Würgen dauern den ganzen Tag fort. Abends fehlt der Appetit. Stuhl flüssig, in der Nacht gleichfalls flüssiger Stuhl.

Die abführende Wirkung des Gummi-Gutti ist demnach beim Gallenfistelhunde kaum abgeschwächt, denn schon nach 1,0 erfolgt ein nicht ganz fester Stuhl. Nach 1,5 Gummi-Gutti wird der Stuhl breiig, nach 2,5 folgen sogar zwei flüssige Stühle aufeinander. Diese letzte Dosis hatte aber ausserdem eine starke allgemeine Wirkung. Das Erbrechen und die Würgbewegungen dauerten noch eine ganze Woche fort, die ersten 3 Tage wollte der Hund nichts zu sich nehmen und magerte stark ab. Im Erbrochenen waren bei der mikroskopischen Untersuchung Muskelfasern, Schleim, zahlreiche Eiterkörperchen nebst einigen rothen Blutkörperchen zu erkennen. Es hatte sich eine heftige acute Gastritis entwickelt. Der Stuhl war aber schon am 3. Tage wieder normal.

V. B) *Gutti-Natron* (Dr. Dombrowski).

Auch die Wirkung des aus dem Gummi-Gutti dargestellten Gutti-Natron ist von Buchheim und seinen Schülern genau untersucht worden. Daraszkiewicz (l. c.) bekam nach einer Injection von 25 Gran (1,56 g) in den Mastdarm des Menschen keinen Stuhl, als er aber 5 Gran (0,31 g) trockener Galle hinzugesetzt hatte, erzielte er Kolikschmerzen und flüssigen Stuhlgang. Dasselbe erreichte Buchheim mit 20 Gran (1,25 g) Gutti-Natron zusammen mit derselben Quantität Galle. Schaur (l. c.) hat in seinen Versuchen dargelegt, dass bei Gallenfistelhunden erst 8,0 g Gutti-Natron im Stande sind, flüssigen Stuhl zu bewirken, während dies beim Menschen schon 5 Gran (0,31 g) fertig brachten.

Das von uns verwendete Präparat stellte uns Herr College Kobert freundlichst zur Verfügung. Mit ihm erzielten wir beim Controlhunde nach 1,0 g in 10 Stunden flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre ca. 1,4 g.

Versuch 1 den 14. März 1891. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,4 Gutti-Natron in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 15. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 2,2 Gutti-Natron in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 18. März. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 3,0 Gutti-Natron in Wasser. Abends 7 h. flüssiger Stuhl.

Auffallend bei diesen Versuchen ist, dass das beim Gummi-Gutti so sehr hervortretende Erbrechen beim Gutti-Natron fehlt. Es müssen demnach doch in dem reinen Harze, resp. Safte noch reizende Stoffe enthalten sein, die dem daraus dargestellten Gutti-Natron nicht beigemischt sind. Die Wirkung des Medicamentes beim Gallenfistelhunde erscheint abgeschwächt, es war das Doppelte der ausgerechneten Dosis zur Erzeugung eines flüssigen Stuhles nothwendig. Bei der verhältnissmässigen Unwichtigkeit dieses Medicamentes in praktischer Hinsicht haben wir uns auf diese wenigen Experimente beschränkt. Die Differenz in der Wirkung des Gummi-Gutti und des Gutti-Natron beim Gallenfistelhunde ist aber auffallend und nicht aufgeklärt.

VI. *Jalapa.*

Es waren wiederum Buchheim und seine Schüler, die sich mit der Untersuchung der Jalapa eingehend beschäftigt haben. Buchheim[1]) behauptet, dass das Jalapenharz in unverändertem Zustande keine Diarrhoe hervorruft, und, da es weder vom Magen-, noch vom Darmsafte angegriffen wird, so muss es die Galle sein, welche dessen abführende Wirkung bedingt. Er folgert diese Thatsache aus den Versuchen von Hagentorn[2]), die in der Weise geführt wurden, dass man zuerst die Einwirkung verschiedener chemischer Agentien, darauf die des künstlichen Magensaftes auf das Jalapen- und Scammoniumharz prüfte. Dieser letztere erwies sich, ebenso wie Darmsaft, einflusslos. Endlich machte Hagentorn eine Reihe von Thierversuchen. Er eröffnete Katzen die Bauchhöhle, zog eine Dünndarmschlinge vor, entleerte den Inhalt durch Streichen und unterband sie darauf doppelt. Die unterbundene Schlinge wurde nun eröffnet und ein Bolus von 16 Gran (1,0 Grm.) Convolvulin hineingebracht. Es erfolgte kein Stuhl. Bei der Section fand man im Rectum feste Kothmassen. Dieser Versuch wird mit demselben Resultate mit 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure wiederholt. Daraus ersehen Buchheim und Hagentorn, dass das Jalapen-, resp. Scammoniumharz nicht etwa dadurch wirkt, dass es vom Darme resorbirt wird und nun vom Blute aus auf die Darmnerven wirkt. Ausserdem injicirte Hagentorn die Res. Jal. direct ins Blut und konnte dabei keine abführende Wirkung constatiren. Bei einem anderen Versuche wurde eine weiter oben ge-

1) Ueber einige Abführmittel aus der Familie der Convolvulaceen. Archiv f. physiol. Heilk. 1857.

2) Disquisitiones pharmacologicae de quorundum convolvulacarum institutae. Diss. Dorpat 1857.

legene Darmschlinge nur oberhalb unterbunden und nun 16 Gran (1,0 g) Convolvulin hineingebracht. Es erfolgte kein Durchfall. Ebendasselbe Resultat ergaben 10 Gran (0,6 g) Scammonin, während nach 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure bei der gleichen Versuchsanordnung starker Durchfall eintrat. Hagentorn ist aber geneigt, diesen letzteren Versuch als ungenau zu bezeichnen, da bei Wiederholung desselben das Resultat negativ ausfiel. Untiedt (l. c.) zeigte, dass weder Speichel, noch Magensaft einen Einfluss auf das Convolvulin ausüben. Wurde Convolvulin per clysma gegeben, so erfolgte kein Stuhl, die Hälfte der Dosis aber mit Galle zusammen bewirkte reichlichen Durchfall. Galle allein hatte als Klysma keine Wirkung. Bastgen[1]) kommt auf Grundlage seiner Versuche zu dem Schlusse, dass Jalapen- und Scammoniumharz durch Galle und cholsaures Na gelöst, in ihrer Constitution aber nicht verändert werden. Schaur (l. c.) fand am Gallenfistelhunde, dass 10 Gran (0,6 g) Resinae Jalapae keine Abführung bewirkten, während von 2 Dosen von 20 Gran (1,25 g) nur einen Durchfall hervorrief; 30 Gran (2,0 g) blieben wieder ohne Erfolg, während 40 Gran (2,5 g) 2 mal dünnbreiigen Stuhl zur Folge hatten, 1 mal ohne Wirkung blieben. Daraszkiewicz (l. c.) machte sich selbst ein Klysma aus 5 Gran (0,3 g) Resinae Jalapae in Alkohol gelöst und hatte dabei keinen Stuhl. Dieselbe Dosis, mit Ochsengalle gemischt, ruft bald Durchfall hervor. Gallenklystiere an und für sich blieben ohne Wirkung.

Zwicke[2]), unter H. Köhler, legt eine complete Gallenfistel einem Hunde an und bringt ihm gleich darauf 1,0 Convolvulini bei. Nach 10 Stunden stirbt das Thier, ohne dass eine Stuhlausleerung erfolgt wäre. Bei einem zweiten in derselben Weise angestellten Versuche wurde 2,0 Convolvulin gegeben. 24 Stunden nach der Operation — Tod, wieder keine abführende Wirkung. Im Dickdarme feste Fäcalmassen. Beide Male wurde das Convolvulin per os gegeben.

VI. A) *Tubera Jalapae*[3]) (Dr. Loewenton).

Wirksame Dosis beim Controlhunde 5,0, danach 1 mal flüssiger Stuhl nach 12 Stunden. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wären 7,7 g.

1) De bilis ad Jalapae et Scammonii resinae vi et effectu. Diss. Dorpat 1859.

2) Die wirksamen Bestandtheile der Convolvulaceen: Convolvulin und Jalapin in historischer, chemischer und physiologischer Hinsicht. Dissert. Halle 1869.

3) Bei der Tubera Jalapae begnügten wir uns mit den kleineren Dosen, da die Tubera sehr wenig wirksam sind und für stärkere Wirkung zu grosse Mengen hätten in Anwendung kommen müssen, bei der Resina Jalapae erreicht man dasselbe mit geringeren Quantitäten.

Versuch 1 den 1. Januar 1891. Um 9 und 11 h. je 0,75 Pulver. tub. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 2. Januar. Um 10 und 11 h. je 1,0 um 12 h. 0,5 in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 3. Januar. Um 7, 9, 10 je 1,0, um 11 h. 0,5 in Fleisch. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

VI. B) *Resina Jalapae* (Dr. Loewenton).

Die wirksame Dosis betrug beim Controlhunde 0,5. Danach $1^1/_2$ Stunden später breiiger Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist auf 0,77 g zu berechnen.

Versuch 1 den 11. Januar 1891. Um 9 h. 0,8 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 12. Januar. Um 9 h. 1,0 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 14. Januar. Um 9 h. 1,5 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Die Wirkung ist demnach beim Gallenfistelhunde deutlich abgeschwächt.

VI. C) *Jalapenseife* (Dr. Dombrowski).

Der wirksame Bestandtheil der Jalapa ist nach Buchheim's Untersuchungen das Convolvulin, eine harzartige, glykosidische Substanz, die sich bei Behandlung mit Alkalien leicht zersetzen und besonders in der Wärme in die unwirksame Convolvulinsäure übergehen soll. Demnach wäre ja die Verwendung der Jalapenseife, die praktisch häufig verordnet wird, irrationell (4 Theile Harz und 4 Theile Sapon. medicat. in 8 Theilen verdünnten Weingeistes gelöst, auf dem Dampfbade zu 9 Theilen eingedampft). Trotzdem haben wir einige Versuche gerade mit Rücksicht auf die Praxis angestellt, deren Ergebniss einigermaassen überraschend ist. Die Jalapenseife wurde für diese Versuche frisch hergestellt.

Eine Gabe von 0,5 erzielte nach 8 Stunden beim Controlhunde flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund wäre 0,7 g.

Versuch 1 den 1. April. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 0,7 Jalapenseife in Wasser gelöst. Nachmittags starke Unruhe, Abends flüssiger Stuhl.

Versuch 2 den 3. April. Morgens fester Stuhl. Um 9 h. 0,7 Jalapenseife in Wasser. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 29. April. Um 9 h. 0,7 Jalapenseife. Abends flüssiger Stuhl.

Es ist unverkennbar, dass die Jalapenseife, entgegen den theoretischen Erwägungen und vollkommen unseren bisherigen praktischen Erfahrungen entsprechend, erheblich wirksamer ist als Resina Jalapae

in reinem Zustande. Die Dosis von 0,5 entspricht 0,25 Resina Jalapae und hat stärkere Wirkung beim Controlhunde als 0,5 des reinen Harzes. Noch auffallender ist das Resultat der Experimente beim Gallenfistelhunde, bei welchen sogar 1,5 Resina Jalapae einflusslos blieben, während 0,7 Jalapenseife mit 0,35 Harz, und zwar genau der berechneten Dosis entsprechend, stets deutlichen sicheren Erfolg hatten. Es muss demnach beim Anfertigen der Jalapenseife die vorausgesetzte Zersetzung des Convolvulins gering sein, während die Löslichkeit des Harzes und damit die Wirksamkeit der Substanz erheblich erhöht wurde.

VI. D) *Convolvulin* (Dr. Loewenton).

Das Convolvulin, nach Buchheim der hauptsächlich wirksame Bestandtheil des Jalapenharzes, ist als das Anhydrid der sehr viel unwirksameren Convolvulinsäure anzusehen. Unser Präparat wurde von E. Merck bezogen und zeigte sich recht wirksam. Beim Controlhunde führten 0,3 g nach 5 Stunden wiederholte flüssige Stuhlgänge herbei. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist 0,46.

Versuch 1 den 24. Januar 1891. Um 9 h. 0,6 Convolvulin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 25. Januar. Um 9 h. 1,0 Convolvulin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 2. März. Um 10 h. 1,5 Convolvulin theils im Fleisch, theils in schwach alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Die Wirkung des Convolvulins ist demnach gleich der der Resina Jalapae beim Gallenfistelhunde vollkommen aufgehoben. Das Dreifache der ausgerechneten wirksamen Dosis bleibt gänzlich ohne Erfolg.

VI. E) *Convolvulinseife* (Dr. Dombrowski).

Die wirksame Dosis beim Controlhunde beträgt 0,3, wodurch nach 8 Stunden flüssiger Stuhl bewirkt wird. Die entsprechende Dosis berechnet sich demnach beim Gallenfistelhunde auf 0,46 g.

Versuch 1 den 5. April. Morgens kein Stuhl. Um 9 h. 0,4 Convolvulinseife in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 6. April. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 0,7 Convolvulinseife, Abends flüssiger Stuhl.

Versuch 3 den 8. April. Um 9 h. 0,7 Convolvulinseife in Wasser. Abends fester, am nächsten Morgen kein Stuhl.

Versuch 4 den 12. April. Um 9 h. 1,0 Convolvulinseife. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Versuch 5 den 19. April. Um 9 h. 1,5 Convolvulinseife. Abends Stuhl flüssig.

Demnach ist die abführende Wirkung der Convolvulinseife zwar vorhanden, aber abgeschwächt. Dem positiven Erfolge bei 0,7 g stehen negative mit 0,7 und 1,0 gegenüber, und erst nach 1,5 ist deutlicher Erfolg sichtbar. Die Zersetzlichkeit des reinen Convolvulins mit Alkalien (Seifen) ist augenscheinlich grösser als in dem Harze selbst, daher vielleicht der Unterschied in der Wirkung der beiden Seifen.

VI. F) *Convolvulin mit Gallensäuren* (Dr. Dombrowski).

Versuch 1 den 1. Juni (Gallenfistelhund). Um 9 h. 0,46 Convolvulin mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser gelöst. Abends fester, in der Nacht flüssiger und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 3. Juni. Um 9 h. Morgens 0,46 Convolvulin mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends ein Stuhl, der theils breiig, theils flüssig ist.

Demnach ergiebt es sich, dass Convolvulin, das rein und mit medicinischer Seife keine, resp. stark herabgesetzte Wirkung hatte, zusammen mit gallensauren Salzen, welche den Magen passirt haben, denselben Effect hervorzubringen im Stande ist, wie bei Hunden mit normalem Gallengehalte des Darmes. Ich möchte noch ausdrücklich hervorheben, dass gallensaure Salze allein, selbst in der dreifachen Dosis und Wochen lang fortgegeben, bei den Gallenfistelhunden nie abführende Wirkung hatten.

VI. G) *Jalapin* (Dr. Loewenton).

Von den meisten der früher erwähnten Autoren ist nur Convolvulin geprüft worden, das ja den Hauptbestandtheil des Jalapenharzes bildet, während das in demselben nur in geringer Menge (10—12 Proc.) enthaltene Jalapin, welches identisch mit Scammonin sein soll, nur von Hagentorn (l. c.) genauer geprüft wurde. Bastgen (l. c.) z. B. nimmt an, dass Alles, was Untied (l. c.) über Convolvulin gefunden hatte, sich direct auf Scammonin, demnach auch auf Jalapin übertragen lasse. Das Jalapin ist das Anhydrid der Jalapinsäure. Im Gegensatze zu Buchheim und seinen Schülern, die als den hauptsächlich wirksamen Bestandtheil des Jalapenharzes das Convolvulin ansehen, sprechen andere Autoren, z. B. Binz[1]), dem Jalapin die Hauptwirkung zu.

Unser Jalapin wurde von E. Merck bezogen und zeigte sich gleich dem Convolvulin wirksam. Beim Controlhunde trat bei 0,3 nach 7 Stunden dünnflüssiger Stuhl auf. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist 0,46.

Versuch 1 den 29. Januar. Um 9 h. 0,6 Jalapin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

1) Vorlesungen über Pharmakologie 1886. S. 825.

Versuch 2 den 30. Januar. Um 9 h. 1,0 in Fleisch. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 6. Februar. Um 9 h. 1,0 in Fleisch. Am Abende breiiger Stuhl, Appetit mangelhaft, am 7. Februar Morgens breiiger, um 11 h. flüssiger, am Abende wieder breiiger Stuhl.

Demnach ist bei Gallenabwesenheit im Darme die Wirkung von Jalapin erheblich abgeschwächt, wenn sie auch scheinbar stärker als von Resina Jalapae und Convolvulin ist.

VI. H) *Convolvulinsaures Natron* (Dr. Dombrowski).

Hagentorn (l. c.) hat gezeigt, dass das Zersetzungsproduct des Convolvulins mit Alkalien, d. h. das convolvulinsaure Natron, viel weniger wirksam ist als die Muttersubstanz. Hagentorn experimentirte an sich selbst und bekam nach 4 Gran (0,25 g) Convolvulin vier flüssige Entleerungen, während nach 7 Gran (0,437 g) des Natronsalzes nur ein flüssiger Stuhl erfolgte. Unser Präparat von convolvulinsaurem Natron verdanken wir der Güte von Prof. Dragendorff, der dasselbe für uns frisch herstellen liess.

Eine Dosis von 0,8 convolvulinsaurem Natron bewirkte beim Controlhunde schon nach 5 Stunden einen flüssigen Stuhl und im Laufe desselben, sowie des nächsten Tages noch drei breiige Entleerungen. Dies entspricht einer Dosis von 1,0 g beim Gallenfistelhunde.

Versuch 1 den 20. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,0 convolvulinsaures Natron in Wasser. Das Thier ist den ganzen Tag unruhig. Um 5 h. Nachmittags flüssiger Stuhl.

Versuch 2 den 22. März. Morgens fester Stuhl; um 9 h. 1,0 convolvulinsaures Natron in Wasser. Den ganzen Tag ist das Thier unruhig, Abends flüssiger Stuhl, ein eben solcher am nächsten Morgen.

Also unverminderte Wirkung beim Gallenfistelhunde.

VI. I) *Jalapinsaures Natron* (Dr. Dombrowski).

Jalapinsaures Natron wirkt nach den Angaben, die sich in der Literatur finden, schwächer als Jalapin. Hagentorn nahm 4 Gran (0,25 g) Jalapin innerlich und hatte nach 3 Stunden flüssigen Stuhl, während nach 5 Gran (0,31 g) jalapinsauren Natrons keine abführende Wirkung erfolgte.

Auch dieses Präparat wurde uns in dem Institute des Herrn Prof. Dragendorff frisch hergestellt. Der Controlhund hatte bei 0,8 g 7 Stunden später flüssigen und im Laufe des nächsten Tages zwei breiige Stühle. Dieser Dosis entspricht beim Gallenfistelhunde eine solche von 1,0.

Versuch 1 den 25. März. Um 9 h. 1,0 jalapinsaures Natron in Wasser. Um 1 h. theils breiiger, theils flüssiger Stuhl. Abends kein Stuhl.

Versuch 2 den 26. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,0 jalapinsaures Natron in Wasser. Abends fester Suhl.

Versuch 3 den 27. März. Morgens fester Stuhl. Um 9 h. 1,5 jalapinsaures Natron in Wasser. Um 5 h. dünnflüssiger Stuhl.

Jalapinsaures Natron wirkt augenscheinlich geringer als convolvulinsaures Natron. Seine Wirkung beim Gallenfistelhunde ist kaum abgeschwächt.

Zur besseren Uebersicht möchte ich folgende kleine Tabelle über Jalapa und die einzelnen Präparate derselben anschliessen.

Resin. Jalap.	Wirkung stark abgeschwächt, resp. aufgehoben,
Jalapenseife	Wirkung nicht abgeschwächt,
Convolvulin	Wirkung stark abgeschwächt, resp. aufgehoben,
Convolvulinseife	Wirkung abgeschwächt aber deutlich vorhanden,
Convolvulin mit gallensauren Salzen . . .	Wirkung nicht abgeschwächt,
Jalapin	Wirkung stark abgeschwächt, wenn auch nicht ganz aufgehoben,
Convolvulins. Natron . .	Wirkung nicht abgeschwächt,
Jalapinsaures Natron .	Wirkung kaum abgeschwächt.

Die Resultate der einzelnen Experimente stimmen sehr gut überein und beweisen, meines Erachtens, zweifellos, dass Jalapa, resp. die in ihr vorhandenen wirksamen Bestandtheile, beim Gallenfistelhunde unwirksam bleiben, weil die sie in Lösung bringende Galle fehlt. Seifenmischungen erhöhen die Wirksamkeit trotz der dabei eintretenden mehr oder minder starken Zersetzung der wirksamen Bestandtheile in minder wirksame, weil sie die Löslichkeit erhöhen. Ja sogar die viel schwächeren Zersetzungsproducte der wirksamen Substanzen wirken für sich beim Gallenfistelhunde unverkennbar viel stärker als die kräftigen Muttersubstanzen, denn sie bedürfen nicht zu ihrer Lösung der Galle. Ganz besonderen Werth glaube ich aber auf die Experimente mit gleichzeitiger Zufuhr von gallensauren Salzen legen zu sollen, welche direct beweisen, dass die Gegenwart der Galle (denn bei ihr können doch wohl wesentlich nur die gallensauren Salze in Betracht kommen) zur Wirksamkeit dieser Substanzen nothwendig ist.

VII. *Resina Scammonii* (Dr. Dombrowski).

Nach Bastgen (l. c.) verhält sich das Scammonium in Betreff der abführenden Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darme wie das Convolvulin. Buchheim[1]) behauptet, dass das Scammonium, wie auch das Jalapenharz, in unverändertem Zustande keine Diarrhoe

1) Archiv f. physiolog. Heilkunde 1857.

hervorruft, und, da es weder vom Magen-, noch vom Darmsafte angegriffen wird, so muss es die Galle sein, welche die abführende Wirkung bedingt. Hagentorn prüfte die Wirkung sowohl chemischer Agentien, als auch des künstlichen Magensaftes auf das Scammonium, wobei er sich überzeugte, dass alle wirkungslos blieben. Darauf eröffnete er die Bauchhöhle bei Katzen, zog eine Dünndarmschlinge hervor und unterband sie doppelt. Dann eröffnete er sie und brachte 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure in dieselbe hinein, danach erfolgte kein Stuhl. Aus diesem Experimente schliesst Hagentorn, dass das Scammonium nicht vom Blute aus auf die Darmnerven wirkt.

Eine Dosis von 1,5 g des Scammoniumharzes bewirkte beim Controlhunde erst nach 10 Stunden einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Gabe beim Gallenfistelhunde betrug 2,0 g.

Die Versuche am Gallenfistelhunde ergaben, dass sich weder mit 2,0, noch mit 3,5, noch mit 5,0 Resin. Scammonii irgend eine abführende Wirkung erzielen liess. Es muss demnach die Angabe, dass bei Galleabwesenheit dieselbe aufgehoben ist, bestätigt werden.

VII. A) *Scammoniumseife* (Dr. Dombrowski).

Die wirksame Dosis betrug beim Controlhunde 1,5. Sieben Stunden danach ein flüssiger, nach drei weiteren Stunden wieder ein flüssiger, in der Nacht noch ein breiiger Stuhl. Die Wirkung ist also gegen die Theorie (durch die Einwirkung von Alkalien soll der wirksame Bestandtheil, den einige Autoren als Jalapin, andere als Convolvulin angeben, zersetzt und in die unwirksame Jalapin-, resp. Convovulinsäure übergeführt werden) nicht abgeschwächt, sondern deutlich verstärkt. Denn der wirksamen Dosis von 1,5 bei reiner Resina Scammonii stehen hier mit noch stärkerer Wirkung 0,75 Resina Scammonii in Verbindung mit 0,75 Seife gegenüber.

Die entsprechende Gabe für den Gallenfistelhund ist 2,0 g.

Weder 2,0, noch 3,0, noch 5,0 der Scammoniumseife, die in Wasser gelöst eingegeben wurde, hatte aber irgend einen abführenden Erfolg, erst mit 7,0 wurde 10 Stunden später ein flüssiger Stuhl erzielt. Weitere Versuche wurden mit diesem praktisch unwichtigen Abführmittel nicht angestellt.

VIII. *Rheum* (Dr. Loewenton).

Als den wirksamen Bestandtheil des Rheums sieht man eine Substanz an, die nach Kubly[1]) der von ihm aus der Folia Sennae iso-

1) Ueber das wirksame Princip und einige andere Bestandtheile der Sennesblätter. Dissert. Dorpat 1865.

lirten Cathartinsäure identisch ist. Indessen ist diese Substanz noch durchaus nicht genügend rein isolirt und studirt. Die anderen in der Rhabarberwurzel sich findenden Stoffe [1]), wie Chrysophansäure und Chrysophan, Emodin, Phaeoretin, Aporetin und Erythroretin, gelten als nicht in Betracht kommend für die abführende Wirkung derselben.

Sachs [2]) leitet die abführende Wirkung des Rheums allein von der vermehrten Ausscheidung der Galle und von der Einwirkung der letzteren auf den Darmkanal ab, wogegen aber Mitscherlich [3]) anführt, dass grosse Gaben der Rhabarberwurzel in den Fällen von Gelbsucht, in welchen die Darmausleerungen eine ganz weisse Farbe haben und keine Galle enthalten, dennoch abführen, also auch bei Gallenabwesenheit wirken.

In der Praxis wird Rheum gerade bei Icterus herkömmlicher Weise viel verordnet. Was für eine Wirkung dabei beabsichtigt ist, ist unklar. Vielleicht soll gegen die Dyspepsie oder die häufig bestehende Obstipation vorgegangen werden, und nach diesen Richtungen geniessen ja die Rheumpräparate einen grossen Ruf. Vielleicht ist auch eine cholagoge Wirkung beabsichtigt, die jedoch dem Medicamente zweifellos abgeht. Auf einige weitere Literatur werde ich bei Besprechung der Cathartinsäure noch eingehen. Wir wandten das Extractum Rhei an. Die wirksame Dosis desselben beim Controlhunde ist 3,0 und bewirkt nach 12 Stunden flüssigen, am nächsten Tage noch einige breiige Stuhlgänge. Dies entspricht einer Dosis von 4,6 g für den Gallenfistelhund.

Es wurde aber weder mit 3,0, noch mit 2 Dosen von je 2,5 im Zwischenraume von 1 Stunde eine abführende Wirkung erzielt. Erst 8,0 bewirkten 10 Stunden später einen breiigen Stuhl.

Die Wirkung muss also beim Gallenfistelhunde entgegen der Voraussetzung, als eine erheblich abgeschwächte bezeichnet werden.

IX. *Folia Sennae* (Dr. Dombrowski).

Baumbach [4]) giebt an, dass die Folia Sennae auch ohne Galle abführend wirke. Er verfuhr in folgender Weise: Zunächst werden 3 Unzen (90 g) warmen Wassers in den Mastdarm infundirt, welches, ohne Stuhlgang zu bewirken, resorbirt wird. Als er aber ein Infus

---

1) Vgl. Böhm, Lehrbuch der Arzneiverordnungslehre 1884.

2) Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg 1837. Bd. III. S. 441.

3) Lehrb. der Arzneimittellehre. Berlin 1840. Bd. I. S. 287.

4) Quaedam de efficaci foliorum Sennae substantitia disquisitiones. Dissert. Dorpat 1858.

von 2 Drachmen (7,5 g) Folia Sennae auf dieselbe Menge Wasser per clysma eingab, erfolgten 6 Stunden später 2 breiige Stühle.

Eine Dosis von 5,0 Folia Sennae bewirkte 7 Stunden später beim Controlhunde einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund ist 7,5 g. Die Darreichung geschah in Pillenform mit Zuhülfenahme einer geringen Quantität Wassers.

Versuch 1 den 2. Mai. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Abends fester Stuhl, in der Nacht zwei flüssige Stühle.

Versuch 2 den 4. Mai. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Das Thier ist den ganzen Tag unruhig. Abends flüssiger, in der Nacht zwei flüssige Stühle.

Versuch 3 den 11. Mai. Morgens fester Stuhl, Um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Hund sehr unruhig. Abends flüssiger Stuhl.

Die Wirkung der Folia Sennae beim Gallenfistelhunde ist sehr stark und keineswegs abgeschwächt.

X. *Cathartinsäure* (Dr. Loewenton).

Als das wirksame Princip nicht nur der Folia Sennae, sondern auch der Radix Rhei wird die Cathartinsäure angesehen. Dass das in Betreff der Radix Rhei noch sehr zweifelhaft ist, habe ich schon früher ausgeführt. Diejenigen Arbeiten, auf welche sich diese Angaben und Annahmen stützen, stammen von Kubly (l. c.) und Stockmann[1]), denen aber in der neuesten Untersuchung über diesen Gegenstand, die von A. Gensz[2]) herrührt, sehr lebhaft widersprochen wird. Gensz, in dessen Arbeit sich auch die weitere Literatur über diesen Gegenstand findet, auf die einzugehen hier viel zu weit führen würde, gelang es nach der Methode von Kubly überhaupt nicht, aus der Radix Rhei einen wirksamen Bestandtheil zu isoliren, und was er nach dieser Methode aus der Fol. Sennae gewann, war ein unsicher wirkendes Präparat. Aus 2 Kilo guter Rhabarberwurzel erhielt Gensz nach der Methode von Kubly nur 0,5 g, aus 2 Kilo Fol. Sennae höchstens 2 g einer schwarzen, amorphen und unsicher wirkenden Substanz. Damit stimmen auch die Angaben der chemischen Fabriken überein. E. Merck[3]) stellt die von ihm geführte Acid. cathartinic. pur. nicht mehr dar, weil das Präparat sehr unrein (20—25 Proc. Asche) und äusserst leicht zersetzlich ist. Gensz gelang es nach einer anderen Methode, ein schönes und zuverlässiges Präparat zu gewinnen, welches sicher wirkt und haltbar zu sein scheint; er nennt es vorläufig ebenfalls Cathartinsäure.

1) Ueber den wirksamen Bestandtheil d. Sennesblätter. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1885.

2) Ueber die Cathartinsäure der Senna. Dissert. Dorpat 1893.

3) Jahresbericht für 1891. Darmstadt.

Ich habe mit jenem Präparate einige Versuche am Menschen angestellt, über die Gensz[1]) in seiner Arbeit auch berichtet, und kann mich über dasselbe nur lobend aussprechen. Leider waren unsere Experimente, über die ich hier berichte, zu jener Zeit schon abgeschlossen, so dass mit jenem Präparate von uns Versuche am Gal'enfistelhunde nicht mehr angestellt werden konnten. Wir experimentirten mit einer von Friedr. Witte (Rostock) bezogenen grünlichbraunen, undeutlich krystallinischen Cathartinsäure, die sehr wenig wirksam war, denn beim Controlhunde bewirkten 0,3 breiigen Stuhl, 0,5 wiederholt breiigen Stuhl und erst 0,8 nach 5 Stunden flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 1,23 g.

Versuch 1 den 25. Februar 1891. Um 9 h. 1.25 Ac. Cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 26. Februar. Um $10^1/_2$ h. 1,0 Acid. Cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 27. Februar. Um 9 h. 3.0 Acid. cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Die Cathartinsäure zeigte sich demnach beim Gallenfistelhunde gänzlich unwirksam.

X. A) *Cathartinseife* (Dr. Dombrowski).

Wir versuchten es nun nach Analogie mit der Jalapa auch bei diesem Präparate mit der Seife, die genau in derselben Weise wie dort hergestellt wurde. Beim Controlhunde bewirkte 1,0 Cathartinseife nach 3 Stunden schon flüssigen und im Laufe des nächsten Tages noch zwei breiige Stuhlgänge. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist 1,5.

Aber weder 1,5, noch 2,3, noch 3,0, noch 5,0 Cathartinsäure hatten irgend welchen Erfolg. Stets danach kein oder nur fester Stuhl.

X. B) *Cathartinsäure mit gallensauren Salzen* (Dr. Dombrowski).

Versuch 1 (am Gallenfistelhunde) den 4. Juni. Um 9 h. 1,2 g Cathartins. mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends, in der Nacht und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 6. Juni. Um 9 h. 1,2 g Cathartins. mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Ich vermag aus den letzteren Versuchsreihen nur folgende Schlüsse zu ziehen. Die verwandte Cathartinsäure war ein wenig wirksames und wahrscheinlich unreines Präparat, das beim Gallenfistelhunde vollkommen unwirksam war und demnach zu seiner Wirkung, da

1) Dosen von 0,15 beim Erwachsenen und 0,1 beim Kinde führten prompt nach 4—6 Stunden, ohne jegliche Beschwerden, breiigen Stuhlgang herbei.

deutlicher Einfluss, wenn auch erst nach recht hohen Dosen, beim Controlthiere nicht ausblieb, der Gegenwart von Galle bedurfte. Diese Annahme findet auch eine Bestätigung in der positiven, wenn auch etwas abgeschwächten Wirkung der zugleich mit gallensauren Salzen verabreichten Cathartinsäure. Der Umstand, dass Fol. Sennae bei dem Gallenfistelhunde prompt wirkte, dagegen die von uns verabreichte Cathartinsäure gar nicht, lässt sich nur so erklären, dass diese die eigentlichen wirksamen Bestandtheile der Fol. Sennae gar nicht enthielt, was ja durchaus wahrscheinlich ist.

Nach unseren Experimenten wirken demnach bei Gallenabwesenheit im Darme gar nicht, resp. abgeschwächt Podophyllin, Podophyllotoxin, Gutti-Natron, Resina Jalapae, Convolvulin, Resina Scammonii, Extract. Rhei, Cathartinsäure.

Von Seifen: Podophyllotoxinseife, Convolvulinseife, Scammoniumseife, Cathartinseife.

Von Medicamenten mit gallensauren Salzen zusammen: Podophyllotoxin.

Dagegen zeigen bei Gallenabwesenheit im Darme ungeminderte oder nur leicht abgeschwächte Wirkung: Calomel, Extract. Aloes, Aloin, Gummi-Gutti, convolvulinsaures Natron, jalapinsaures Natron, Folia Sennae.

Von Seifen: Jalapenseife.

Von Medicamenten zusammen mit gallensauren Salzen: Convolvulin, Cathartinsäure.

Erklärungen für die erhaltenen experimentellen Resultate, soweit sie nicht schon bei der Besprechung der einzelnen Mittel gegeben wurden, wage ich bei der Unkenntniss und Unsicherheit über die physiologische Wirkung unserer Abführmittel nicht abzugeben. Jedenfalls spielt aber bei vielen derselben, das ergeben unsere Versuche mit unzweifelhafter Sicherheit, die Gegenwart der Galle im Darme eine bedeutende Rolle. In Bezug auf eine Reihe der geprüften Mittel befinden wir uns mit Buchheim und seinen Schülern im Einverständnisse und konnten die Zahl der Mittel, bei denen zur Wirkung die Anwesenheit von Galle nothwendig ist, erweitern, sowie weitere Beweise für die Richtigkeit der Ansicht obiger Autoren beibringen.

Inwieweit unsere praktischen Erfahrungen am Menschen mit den experimentell erworbenen Resultaten übereinstimmen, darüber will ich in einem zweiten Artikel später berichten, da diese Untersuchungen bisher noch keinen Abschluss gefunden haben.

Berlin, im April 1896.

XIX.

Die Dosirung der Inhalationsanaesthetica.

Ein Beitrag zur Arzneiverordnung.

Von

Prof. Dr. med. H. Dreser.

(Mit 2 Abbild. im Text.)

Wie bei jedem in kleiner Menge wirksamen Arzneistoffe vermag uns auch bei den Betäubungsmitteln, die eingeathmet werden sollen, nur eine vorsichtige Dosirung vor deren lebensgefährlichen Wirkungen zu bewahren. Die verschiedenen Stufen der Wirkung, welche wir bei einem nicht flüchtigen Medicamente durch verschieden starke Gewichtsdosen herbeiführen, erzeugen wir bei den flüchtigen Arzneikörpern durch deren verschieden hohe Volumprocente oder richtiger Partiardrucke in der Einathmungsluft. Selbst durch noch so lange fortgesetzte Einathmung der flüchtigen Stoffe in verdünntem Zustande lassen sich niemals diejenigen Grade der Wirkung erzwingen, die bei etwas stärkerem Procentgehalte schon sehr bald auftreten.

Es ist das Verdienst der Arbeiten Paul Bert's[1]), die Gesetzmässigkeiten aufgedeckt zu haben, die zwischen den zu beobachtenden Wirkungen und dem Procentgehalte an Dämpfen des Anästheticums in der eingeathmeten Luft bestehen. Durch seine Thierexperimente zeigte Bert zuerst methodisch, wie die Schnelligkeit des Eintrittes der Betäubung, ihre Tiefe und die Frist, binnen deren bei fortgesetzter Einathmung der Tod erfolgte, lediglich an den Procentgehalt der anästhesirenden Dämpfe in der geathmeten Luft gebunden ist.[2]) Darum ergiebt auch bei einer Narkose die verbrauchte Gewichtsmenge des Betäubungsmittels durchaus kein unmittelbares Maass für die Schwere des dem Patienten zugemutheten Eingriffs, denn die wechselnde Grösse der Athemzüge, ebenso die verschiedene Annäherung der Maske an Mund und Nase, ferner der Moment des

---

1) Siehe die Comptes rendus de l'acad. de sciences. 1881—1882; vgl. auch die Zusammenstellung in A. Dastre's Monographie: Les Anesthésiques. Paris 1890. Den französischen Autoren waren aber schon lange vor P. Bert bei giftigen Gasen die Beziehungen zwischen Concentration und Schwere der Giftwirkung aus den bereits 1842 von Tourdes publicirten analogen Experimenten über Kohlenoxydvergiftung, die Orfila in seinem Lehrbuche der Toxikologie auch citirt, bekannt

2) Auch die den Lesern dieses Archivs aus den letzten Bänden wohlbekannten Untersuchungen von Spenzer und von Rosenthal bestimmen neuerdings für Aether und für Chloroform die zur Narkose erforderlichen minimalen Procentgehalte an Dämpfen.

Aufträufelns, ob zu Beginn der Ein- oder der Ausathmung, können trotz gleicher auf die Maske gegossener Flüssigkeitsmengen ganz verschiedene Sättigungsgrade der Athemluft mit Chloroform- oder anderen Dämpfen bewirken.

Zu seinen Thierexperimenten wie zur Narkose am Menschen benutzte Bert das grosse Doppelgasometer von Saint-Martin, bei welchem die in das Gasometer eingesogene Luft mittelst Durchstreichens durch ein die gewünschte Chloroformmenge enthaltendes Fläschchen dessen Dämpfe in sich aufnimmt und somit ein mélange titré, d. h. ein Gemisch von bekannter Zusammensetzung vorstellt. Mittelst solcher dosirten Gemische gelangte Bert dazu, den für die Praxis der Narkose sehr wichtigen, aber leider nicht genug beachteten Begriff der „zone maniable“ zu begründen. Er fand ziemlich übereinstimmend bei den einzelnen Narcoticis (Aether, Chloroform, Bromäthyl, Amylen), dass derjenige Procentgehalt, welcher gerade zur Betäubung ausreicht („dose anesthésique“), ungefähr halb so gross war wie derjenige Procentgehalt desselben Narcoticums, welcher die Versuchsthiere in kurzer Zeit (weniger als einer halben Stunde) tödtet. (dose mortelle $= 2 \times$ dose anesthésique).

Selbst die „Tropfmethode“, die als das vorsichtigste unter allen „einfachen“, d. h. ohne Apparate ausführbaren Chloroformirungsverfahren angesehen wird, führt den Patienten noch solch erhebliche Chloroformmengen zu, dass dieselben, wenn sie wirklich total in die eingeathmete Luft gelangen würden, den zu Betäubenden sicher in wenigen Minuten tödten müssten. Von einer Dosirung im quantitativchemischen Sinne kann bei der Tropfmethode nicht die Rede sein; die Dosirung richtet sich lediglich nach der beobachteten Wirkung. So wird z. B. empfohlen, auf die einfache Esmarch'sche Maske bis zum Eintritte voller Betäubung jede Secunde einen Tropfen Chloroform aufzuträufeln, weiterhin bis zum Schlusse jede dritte und vierte Secunde je einen Tropfen. Wir wollen nun ausrechnen, welcher Concentration in den Bert'schen Experimenten „jede Secunde ein Tropfen“ entsprechen könnte. Beim Erwachsenen beträgt das mittlere Volum eines Athemzuges etwa $^1/_2$ Liter Luft; bei 16 Athemzügen pro Minute athmet der auf dem Operationstische Ruhende ca. 8 Liter Luft; eher wird der meist zaghaft Athmende noch eine geringere Athemgrösse als 8 Liter Luft aufweisen. Nach Eschbaum's[1]) neuesten Bestimmungen wiegt ein Tropfen Chloroform 0,038 g (26 Tropfen auf 1 g); in der Minute werden $60 \times 0{,}038$ g $= 2{,}28$ g getropft; würde diese Menge wirk-

1) Ueber das Tropfengewicht flüssiger Arzneimittel. Von Dr. Fr. Eschbaum, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 23.

lich, in 8 Litern Luft verdampft und eingeathmet, so würde dies eine Mischung von 2,28 : 8,0 = 28,5 g $CHCl_3$: 100 Liter Luft vorstellen.

In Bert's Experimenten tödteten Gemische aus 30 g Chloroform auf 100 Liter Luft Hunde bereits in 3 Minuten. Bei 20 g Chloroform auf 100 Liter Luft starben die Thiere nach einer halben Stunde. Der Patient könnte also nach wenig mehr als 3 Minuten bereits sterben. Zum guten Glücke treibt er aber durch seine warme Ausathmungsluft den grösseren Theil des aufgetropften Chloroforms in Dampfform ins Zimmer, während die kühlere eingeathmete Luft nur den kleineren Theil in die Lungen führt. In welchem Verhältnisse aber die wirklich eingeathmete Concentration zu derjenigen steht, die sich aus der Athemgrösse und der auf die Maske getropften Chloroformmenge berechnen lässt, dies lässt sich im Einzelfalle nicht angeben, und es wurde auch nie ein derartiger Versuch gemacht.

Seit einigen Jahren hat die Aethernarkose an Ausbreitung wieder zugenommen. Die verschiedenen hierzu benutzten Narkosemasken werden in 2 Hauptgruppen eingetheilt; je nachdem die äussere Luft noch zu den Luftwegen des Patienten Zutritt hat oder nicht, gehört die betreffende Maske zur „open method" oder zur „close method". In zwei früheren Mittheilungen[1]) berichtete ich über die Resultate meiner gasanalytischen Untersuchungen der Binnenluft in der Julliard'schen und Wanscher'schen Maske; erstere kann man als Beispiel für die offenen Masken und letztere für die geschlossenen anführen. In beiden Masken kam es öfters vor, dass die Aetherdämpfe nicht genügend mit Luft verdünnt geathmet wurden (bis zu 16 Proc.). Stellt man sich mittelst des nachher zu beschreibenden Verfahrens solche stärkere Concentrationen her, so empfindet man wie bei der Einathmung reizender Gase eine heftige Reizung der Luftwege, Husten, Zusammenschnüren im Halse; infolge reflectorischer Zusammenziehung der Stimmritze bekommt man Beklemmung und Erstickungsgefühl, was alles den berechtigten Abwehrversuchen des halb betäubten Patienten im „Excitationsstadium" sehr häufig mit zu Grunde liegt. Wendet man hingegen dosirte Aetherdampfgemische von solcher Stärke an, wie sie eben noch erträglich sind (ca. 7 Proc.), so verläuft die Narkose fast regelmässig ohne erhebliche Störungen.

Bei den geschlossenen Masken kommt ausserdem noch die Gefahr einer Sauerstoffverarmung der Binnenluft hinzu.

Danach leuchten die an ein rationelles Narkoseverfahren zu stellenden Ansprüche von selbst ein: 1) Die Ausathmungsluft und Einathmungsluft müssen prompt von einander in der

1) Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. X. S. 412 und Bd. XII. S. 353.

Maske geschieden werden. (Zur Vermeidung von O_2-Verarmung.) 2) Die Concentration der Dämpfe des Betäubungsmittels in der Einathmungsluft darf nicht von den Zufälligkeiten bei der Athmung des Patienten abhängen, sondern ein vorher fertiggestelltes „dosirtes“ Gemisch muss dem Patienten als Einathmungsluft in die Maske geleitet werden.

Für die prompte Trennung der ein- und ausgeathmeten Luft construirte ich mir eine besondere

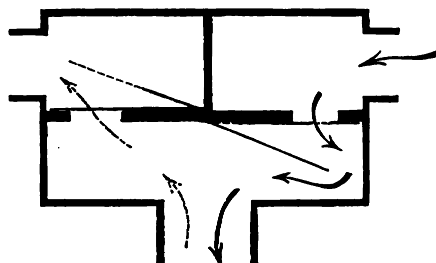
Maske mit Ein- und Ausathmungsventil.

Meine Ventilmaske stellte ich her aus einem Conus von dünnem Blech; sein unterer Rand ist nach der Formation von Nase, Wangen und Kinn passend zurecht geschnitten. Um luftdicht zu schliessen und den Patienten durch den Druck des Metalls nicht zu belästigen, ist an diesem unteren Rande ein aufblähbarer Gummiwulst angebracht. Die Spitze des Conus ist kreisförmig abgeschnitten und trägt einen Einsatz zum Aufstecken des Athemventiles. Für die verschiedene Grösse der Gesichter der Patienten hat man auch 2—3 Grössen von solchen Conis nöthig, die aber alle denselben Einsatz für dasselbe Athemventil tragen. Das Athemventil selbst ist nach folgendem, möglichst einfachen Princip construirt: Eine kreisrunde Hartgummiplatte trägt nahe ihrer Peripherie eine Anzahl Durchbohrungen für den Durchtritt der Ein-, bezw. Ausathmungsluft. Dadurch, dass man zwei Stanniolhalbkreise, den einen über, den anderen unter der Hartgummiplatte an ihren geraden Rändern so befestigt, dass letztere dem gleichen Durchmesser entsprechen und die eine Hälfte der Hartgummiplatte von der unteren Stanniolplatte, die andere Hälfte von der oberen Stanniolplatte überdeckt ist, besitzt man Ein- und Ausathmungsventil auf einer Kreisfläche vereinigt. Wird die kreisförmige Hartgummiplatte in eine cylindrische Fassung eingepasst und über dem geraden Rande des einen Stanniolhalbkreises eine Scheidewand errichtet, so functionirt dieses trockene Athemventil in allen möglichen Stellungen. Der Gang der Luft ist aus folgender Skizze ersichtlich.

Betreffs der Flächengrösse der in jedem Ventile angebrachten Durchbohrungen ist noch zu beachten, dass deren Summe nicht kleiner sein darf als die engste Stelle der grossen Luftwege, welche die Stimmritze bildet. In Czermak's laryngoskopischem Atlas fand ich eine Abbildung ihrer Gestalt bei voller Erweiterung während tiefer Inspiration; durch Wägung einer in Cartonpapier ausgeschnittenen Copie fand ich ihre Weite gleich einer Fläche von 1,27 Quadratcentimetern.

Selbstverständlich ist diese Maske auch zur Einathmung von flüchtigen Desinficienzien und anderen Mitteln bei Lungenkrankheiten geeignet.

Figur 1.



Die punktirten Pfeile bezeichnen die Bewegung der Luft bei der Ausathmung, die punktirten Linien die zugehörige Stellung der Stanniolblättchen. Die ausgezogenen Pfeile und Linien gelten für die Einathmung.

Für den Fall, dass die Narkose von der Trachea aus vorzunehmen ist, muss die Trachealcanüle mit dem Rohransatze des Athemventils verbunden werden.

Nur nebenbei sei erwähnt, dass sich mein trockenes, leicht spielendes Athemventil auch für Arbeiter eignet beim Betreten von Räumen, deren Luft nicht geathmet werden kann. Der Rohransatz, der sonst zum Einsetzen in die Maske dient, kann von dem Arbeiter wie eine Cigarrenspitze in den Mund genommen werden; um die Athmung durch die Nase zu verhindern, müsste eventuell noch eine Nasenklemme aufgesetzt werden. Das Einathmungsventil wäre durch einen leichten, spiralig gefalzten und ausziehbaren Papierschlauch mit der äusseren reinen Luft zu verbinden, wie dies auch bei dem Wolff'schen „Freiluftathmer" geschieht.

Der Luftzuführungsweg an dem Athemventile wird bei Ausführung der Narkose durch einen ausziehbaren Wolff'schen Pergamentpapierschlauch verbunden mit dem

Apparat für Herstellung dosirter Gemische von Luft und anästhesirenden Dämpfen.

Die Herstellung eines dosirten Gemisches erfordert folgende 4 Operationen:

I. Abmessung der Luft;
II. Abmessung des flüssigen Betäubungsmittels und
III. Verdampfung desselben.
IV. Gleichmässige Mischung der Dämpfe mit der Luft.

Von diesen 4 Operationen lässt sich keine einzige umgehen, so wenig wie bei der Anfertigung einer Chloralhydrat- oder Morphinlösung die Abwägung oder Abmessung des Lösungsmittels entsprechend I, die Abwägung des Morphinsalzes entsprechend II, die Auflösung entsprechend III, der Verdampfung und das Umschütteln zur Erzielung von IV der gleichmässigen Mischung (vgl. die entsprechend numerirten Abschnitte der Fig. 2).

I. Die Abmessung der Luft

geschah nicht mit Hülfe der immerhin kostspieligen Gasuhren, sondern durch Auf- und Absteigen eines Spirometercylinders zwischen zwei derart gewählten und fixirten Punkten, dass bei jedem Niedergange 10 Liter Luft ausgetrieben werden, die beim Hube eingesaugt worden waren. Die Regelung des Ganges der Luft besorgt ein ebensolches trockenes Ventil, wie ich es bei der Maske beschrieben; es ist durch ein kurzes Rohr in der Decke des auf- und absteigenden Cylinders eingefügt.

Statt dieses trockenen Ventils benutzte ich auch Müller'sche Wasserventile.

Die ausgetriebene Luft gelangt in einem Wolff'schen Pergamentpapierschlauche an den folgenden Abschnitt des Apparates, der

II. Die Abmessung des flüssigen Betäubungsmittels

besorgt.

Während des Ausströmens der 10 Liter Luft wird die gewünschte Menge Aether oder Chloroform in den Luftstrom dadurch hinein entleert, dass man in einer verticalen, zuvor mit dem flüssigen Anaestheticum gefüllten, calibrirten Röhre eine Quecksilbersäule aufsteigen lässt bis zu einer bestimmten Höhe. Das dem Volum der aufgestiegenen Quecksilbersäule gleiche Volum flüssigen Aethers u. s. w. ist nun auch dem Luftstrome zugesetzt worden. Die stärkeren Gemische erhält man durch Aufsteigenlassen einer entsprechend höheren Quecksilbersäule. Die Wiederfüllung der Messröhre geschieht durch Sinkenlassen der Quecksilbersäule, wobei das flüssige Anaestheticum aus einer Vorrathsflasche nachgesogen wird, die nach Art einer Mariotte'schen Flasche mit einem constanten Niveau versehen ist. Die Regelung des Einsaugens und Austreibens des Aethers besorgt ein Müller'sches Quecksilberventil (M, Fig. 2), mit dessen senkrechtem T-Schenkel das obere Ende der Messröhre, Glas an Glas stossend, verbunden ist.

Das Austreibventil mündet mit einer dünn ausgezogenen Glasrohrspitze durch ein seitlich angeblasenes T-Stück in einen vertical verlaufenden Abschnitt des Luftkanals; das in Tropfen oder in dünnem

Strahle ausgetriebene Betäubungsmittel fällt auf den durch heisses Wasser über den Siedepunkt des Anaestheticums erhitzten Boden eines

III. Metallenen Verdampfungsgefässes;

mit 2 Oeffnungen für den Ein- und Austritt der Luft.

Sofort werden die gebildeten Dämpfe von der weiterströmenden Luft mitgerissen und durch eine zweite Oeffnung in der Decke des sonst allseitig geschlossenen Verdampfungsgefässes in einen besonderen

IV. Mischraum

transportirt. Um sowohl Raum wie Gewicht des ganzen Apparates möglichst einzuschränken, benutzte ich zu diesem Zwecke den bei dem Tiefstande des Spirometercylinders sonst nur von dem Sperrwasser ausgefüllten Binnenraum. Ein solcher Luftkern erleichtert das Gewicht des Ganzen sehr wesentlich; um sicher zu sein, dass das Gemisch der Luft mit den Dämpfen einen möglichst langen Weg zurücklegt, liess ich die Eintrittsröhre nahe unter der Decke des Mischraumes enden, die abführende Röhre aber dicht über dem Boden erst beginnen. Aus dem Mischraume gelangt das fertige Gemisch in einen geräumigen, mehrere Liter fassenden Gummibeutel, der als nachgiebiges Reservoir dient für die intermittirend das dosirte Gemisch verbrauchende Athmung des Patienten. Besonders während des Einsaugens einer neuen Luftportion von 10 Litern muss der in dem Gummibeutel enthaltene Vorrath für den Bedarf des Patienten ausreichen.

Ausser dem Mischraume ist aber eine wichtige Vorbedingung für das Zustandekommen einer gleichmässigen Mischung, dass die Entleerung des Aethers oder Chloroforms sich in genau demselben Tempo vollzieht wie die Austreibung der 10 Liter Luft. Das Senken des Spirometercylinders und das Aufsteigen der Quecksilbersäule in der Messröhre mit dem flüssigen Anaestheticum verlaufen dadurch in gleichem Tempo mit einander, dass ein mit Quecksilber gefülltes Niveaugefäss, mittelst Schlauches mit der Messröhre communicirend, durch eine über Rollen laufende, an dem Spirometercylinder befestigte Schnur in die Höhe gezogen wird, während der Cylinder sich senkt. Dadurch steigt auch die Quecksilbersäule in der Messröhre und treibt den Aether in den Luftkanal hinein. Beim Einsaugen einer neuen Luftportion wird der Cylinder gehoben, das Niveaugefäss und die Quecksilbersäule in der Messröhre senken sich, und durch das Einlassventil wird aus der Vorrathsflasche Aether oder Chloroform nachgesaugt.

Die Excursion, welche der Spirometercylinder bei seinem Auf- und

Niedergange macht, bleibt ein für allemal dieselbe, nämlich 10 Litern Luft entsprechend. Um verschieden stark dosirte Gemische herzustellen, muss aber die Höhe der austreibenden Quecksilbersäule veränderlich sein, was dadurch ermöglicht wird, dass die an dem Spirometercylinder befestigte Schnur an einem „Storchschnabel" angreift; der unterste Drehpunkt des Storchschnabelviereckes ist fixirt, macht also gar keine Excursion; würde man an dieser Stelle des Storchschnabels das Niveaugefäss anhängen, so wird gar kein Anaestheticum in den Luftkanal entleert. Je höher man das Niveaugefäss an den Storchschnabel anhängt, um so höher wird die austreibende Quecksilbersäule, die stets mit derselben Geschwindigkeit sich aufwärts bewegt, mit der sich der Cylinder senkt. Soll ihre Höhe noch grösser als die Excursion des Cylinders werden, so lässt man dessen Schnur an der verstellbaren Querspange des Storchschnabels angreifen und hängt das Niveaugefäss an einem höher gelegenen Punkte des Storchschnabels an. Man kann durch verschiedene Aufhängung beliebige Bruchtheile des Volums der Messröhre von Null bis zu ihrer ganzen Capacität in den Strom der 10 Liter Luft hineinbringen. Es empfiehlt sich im Interesse der präcisen Abmessung, für Chloroform eine engere Messröhre als bei Aether, aber von ungefähr gleicher Länge, zu wählen, damit die kleineren Quantitäten Chloroform sich auf einen grösseren Theil der Länge der Messröhre vertheilen.

Auf der Bonner chirurgischen Klinik hatte ich dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Geh.-Rath Trendelenburg Gelegenheit, bei 40 Patienten die Aethernarkosen mit solchen dosirten Gemischen auszuführen.

Bei sehr empfindlichen Respirationsorganen kann man mit Gemischen von ca. 2 ccm flüssigen Aethers auf 10 Liter Luft beginnen, was etwas mehr als 4 Vol.-Proc. Aetherdämpfe in der Einathmungsluft ergiebt. Gewöhnlich begann ich mit 3 ccm Aether auf 10 Liter Luft und stieg in Intervallen von mehreren Zehntelcubikcentimetern auf 4 ccm (ca. 8 Vol.-Proc. Dämpfe), damit der Patient recht bald operationsreif war (nach 10—15 Minuten). War einmal genügende Tiefe der Narkose erreicht, so ging ich auf 3,5 und 3 ccm herunter, manchmal reichten sogar 2,5 und bei Frauen gelegentlich 2 ccm zur Unterhaltung der Narkose aus.

Infolge der der Empfindlichkeit des Patienten angepassten Stärke des dosirten Gemisches blieben die Patienten von dem beängstigenden Erstickungsgefühle infolge zu hohen Aetherdampfgehaltes verschont, so dass die Narkose glätter verlief als sonst; da die übermässige Reizung der Bronchien durch Anwendung der gerade ausreichenden

Aetherdampfmenge vermieden war, zeigten sich auch in keinem Falle die Nachwirkungen katarrhalischer Reizung mit Husten und Auswurf. Für Viele dürften schon 8 Vol.-Proc. Aetherdampf zu stark sein, wenigstens nach dem subjectiven Empfinden.

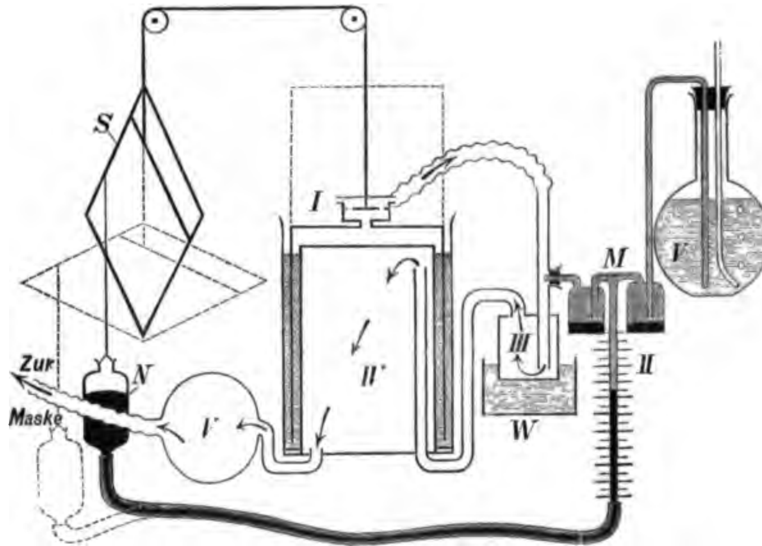
Da mittelst des vorstehend beschriebenen Apparates stets nur 10 Liter eines beliebig stark dosirten Gemisches von jedem beliebigen Anaestheticum hergestellt werden, ist sein Volum auch sehr viel kleiner als das des Saint-Martin'schen Doppelgasometers, das Bert benutzte, wobei ein grosser Vorrath des fertigen Gemisches über Wasser abgesperrt war. Unter diesen Bedingungen wird das wirklich geathmete Gemisch wohl stets etwas schwächer sein als das berechnete, wegen der unvermeidlichen Absorption durch das Sperrwasser. Dieser Uebelstand ist bei meinem Apparate gänzlich vermieden, da die Luft zwar zuerst über Wasser abgemessen wird, später aber, nachdem das Betäubungsmittel in ihr verdampft ist, nur noch mit Metall oder Glasrohr in Berührung kommt und mit der Innenwand des Gummibeutels, dessen an und für sich geringe Masse an der Zusammensetzung des stets sich erneuernden Gemisches nichts mehr zu ändern vermag. Bei Thierversuchen fällt der Gummibeutel als nachgiebiges Reservoir sogar ganz weg, weil das dosirte Gemisch direct in die Glasglocke geleitet wird, worunter sich das Versuchsthier befindet.

In Fig. 2 ist die Anordnung der einzelnen Theile des Apparates nur schematisch wiedergegeben. Die Einrichtung ist derart getroffen, dass mit der Abmessung der Luft diejenige des Anaestheticums sich automatisch vollzieht und ebenso die Nachfüllung des Verbrauchten. Sobald das Niveaugefäss an der erforderlichen Stelle des Storchschnabels einmal angehängt ist, besteht die ganze Manipulation lediglich in dem Aufziehen des Spirometercylinders und wieder sich Senkenlassen, wodurch sich das dosirte Gemisch in der gewünschten Stärke ganz von selbst herstellt. Die Handhabung gestaltet sich danach so einfach, dass nach erfolgter Einstellung der Stärke des Gemisches durch den Arzt selbst eine Person ohne alle Vorkenntnisse das Gemisch bereiten kann, da sie ja nur an dem Befestigungspunkte der Schnur an der Querspange des Storchschnabels zu ziehen braucht, bis sie an den unteren Anschlag auftrifft, der für eine Menge von 10 Litern Luft eingestellt ist. Sonst ist nur von Zeit zu Zeit noch für ausreichende Erneuerung des Heizwassers in der das Verdampfungsgefäss umgebenden Wanne zu sorgen.

Die in der schematischen Fig. 2 der Uebersichtlichkeit wegen neben einander gruppirten Theile sind der Platzersparniss halber längs der Peripherie des Spirometercylinders angeordnet, so dass alles auf

einem Brette von 40 cm Breite und 70 cm Länge bequem Platz hatte; der höchste Punkt ist der obere Rand der Rollen, über welche die Schnur des Spirometercylinders läuft; er befand sich 80 cm über der Bodenfläche.

Figur 2.



I. Spirometercylinder mit Ventil, zur Abmessung der Luft. Sperrwasser schraffirt.
II. Graduirte Messröhre für das flüssige Anaestheticum. M: Müller'sche Quecksilberventile.
V: Vorrathsflasche mit constantem Niveau nach Mariotte und Heber zur automatischen Nachfüllung.
N: Niveaugefäss, Quecksilber enthaltend, mit verschiebbarer Aufhängung am Storchschnabel S.
III. Verdampfungsgefäss in die Warmwasserwanne W tauchend.
IV. Mischraum, zugleich Luftkern des Spirometers.
V. Gummibeutel als nachgiebiges Reservoir.

Die Kosten für die Herstellung der einzelnen, bei den verschiedenen Handwerkern angefertigten Theile betrugen zwischen 50 bis 60 Mark.

Bei den Vorversuchen und mancherlei Abänderungen, die nicht immer ganz billig waren, hatte Herr Geh.-Rath Binz die Liebenswürdigkeit, mir seiner Zeit die Mittel seines Institutes zu gewähren, wofür ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Göttingen, März 1896.

XX.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Constitution des nach Coffeïn und Theobromin im Harne auftretenden Methylxanthins.

Von

Dr. St. Bondzyński und Dr. R. Gottlieb.

In einer früheren Mittheilung haben wir[1]) und gleichzeitig mit uns Albanese[2]) über die Umwandlung des Coffeïns und Theobromins im Organismus in Methylxanthin berichtet und die Eigenschaften dieses im Harne auftretenden Umwandlungsproductes beschrieben. Nachdem wir durch Analyse des Körpers und seiner Salze, sowie auf synthetischem Wege durch seine Ueberführung in Coffeïn die Verbindung als Methylxanthin erwiesen hatten, erübrigte es nur noch, die Lage der Methylgruppe im Methylxanthin festzustellen. Durch die vorliegende Untersuchung soll diese Lücke ausgefüllt und dadurch die Stellung des nach Einführung von Coffeïn und Theobromin auftretenden Methylxanthins unter den Xanthinbasen näher präcisirt werden. Es wird hierdurch auch die Beziehung entschieden, in der das Umwandlungsproduct zu jenem anderen monomethylirten Xanthin steht, das als Heteroxanthin durch die Arbeiten von G. Salomon[3]) als Harnbestandtheil bekannt wurde.

Die Aufklärung über die Lage der Methylgruppe war auf dem Wege der Spaltung des Methylxanthins mit verdünnter Schwefelsäure zu erwarten, nach der zuerst von Schmidt und Pressler[4]) auf Xanthinkörper angewandten Methode, die insbesondere von Kossel und M. Krüger[5]) ausgebildet und zur Erklärung der Constitution des Hypoxanthins und Adenins mit Erfolg benutzt ist.

---

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1895. S. 1113 und Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 45.

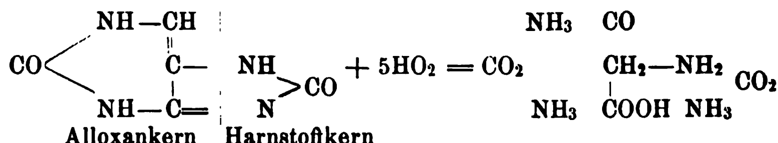
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV.

3) Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. XI.

4) Annalen d. Chem. und Pharmacie. Bd. CCXVII.

5) Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. XVI.

Der mögliche Verlauf der Spaltung erhellt aus dem folgenden Schema, das der vor Kurzem erschienenen Untersuchung des Heteroxanthins von M. Krüger und G. Salomon[1]) entnommen ist.



Die Aufklärung der Stellung der Methylgruppe im Methylxanthin war somit in der Entscheidung gegeben, ob bei der Spaltung Glykokoll oder sein methylsubstituirtes Derivat, das Sarkosin, entsteht. Im ersteren Falle muss geschlossen werden, dass die Methylgruppe an ein Stickstoffatom des Alloxankernes gebunden war; entsteht aber bei der Spaltung Sarkosin, so erhellt daraus, dass sie das Wasserstoffatom der Imidgruppe des seitlichen Harnstoffkernes vertritt.

In 0,5 g Methylxanthin wurden in 10 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 Vol. concentrirter Schwefelsäure: 2 Vol. Wasser) gelöst und im zugeschmolzenen Rohre 10 Stunden lang auf 190—200° C. erhitzt. Die Lösung blieb dabei unverändert klar. Aus der mit Wasser verdünnten Lösung wurde dann die Schwefelsäure mit Baryumcarbonat entfernt, das Filtrat zur Entfernung von Ammoniak einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und sodann in der Wärme mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd digerirt. Es resultirte eine dunkelblau gefärbte Lösung, aus der erst eine Krystallisation erfolgte, als die Lösung im Vacuum auf wenige Cubikcentimeter eingeengt worden war. Am Boden des Schälchens entstand dann eine harte krystallinische Kruste, welche aus schön ausgebildeten rhombischen Säulen bestand. Die Mutterlauge wurde abgegossen und die am Glase festhaftenden Krystalle ohne erhebliche Verluste mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Das Gewicht der aus 2,2 g Methylxanthin erhaltenen Krystalle des Kupfersalzes betrug 1,35 g.

Die Krystalle enthielten Krystallwasser; 0,2191 g lufttrockener Krystalle verloren bei 115° C.

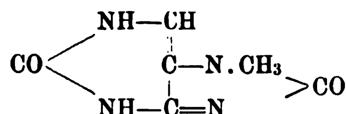
0,0295 g H_2O, d. i. gefunden . . . . 13,47 Proc. H_2O
berechnet für $(CH_3.NH.CH_2.COO)_2Cu + 2H_2O$ . . . 13,07 Proc.

Die Stickstoffbestimmung in der bis zum constanten Gewichte getrockneten Substanz ergab nach Will-Varrentrapp:

0,2472 g Sutstanz gaben 0,1742 g Pt d. i. gefunden . . . 11,52 Proc.
für $(CH_3.NH.CH_2.COO)_2Cu$ . . . . berechnet . . 11,69 Proc.

1) Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. XXI. 1895.

Die Zusammensetzung des Kupfersalzes, seine Krystallform, sowie seine ausserordentlich leichte Löslichkeit in Wasser charakterisiren es somit als Sarkosinkupfer. Wir haben also **bei der Spaltung des Methylxanthins Sarkosin erhalten**, und aus diesem Resultate geht mit Sicherheit hervor, dass das nach Fütterung von Coffeïn und Theobromin im Harne auftretende Methylxanthin ein im Harnstoffkerne methylirtes Xanthin ist und ihm die Constitutionsformel zukommt:



In unserer ersten Mittheilung haben wir bereits die Vermuthung ausgesprochen, dass das Umwandlungsproduct des Coffeïns und Theobromins mit dem Heteroxanthin identisch sein dürfte, das G. Salomon[1]) aus normalem Harne von Menschen und Thieren in geringer Menge darstellen konnte. Inzwischen ist es M. Krüger und G. Salomon[2]) gelungen, diese Substanz in grösserer Menge zu gewinnen und die Constitution dieses methylirten Xanthins aufzuklären. Wir haben in dem mitgetheilten Versuche beim Methylxanthin die von ihnen angewandte Methode der Spaltung befolgt, und da die Resultate der Untersuchungen übereinstimmen, indem bei der Spaltung des Methylxanthins wie des Heteroxanthins Sarkosin entsteht, die Methylgruppe somit in beiden Fällen den Wasserstoff in der Imidgruppe des Harnstoffkerns vertreten muss, so kann wohl an der Identität beider Körper nicht gezweifelt werden. Auch geben beide die charakteristische Natronverbindung. Ueberdies erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Salomon eine Probe seines Heteroxanthins und fanden seinen Schmelzpunkt übereinstimmend mit dem des reinen Methylxanthins[3]) bei 341—342° C. Das nach Einführung von Coffeïn und Theobromin im Harn auftretende Methylxanthin ist somit mit dem Heteroxanthin Salomon's identisch.

Um die Beschreibung der chemischen Eigenschaften des Methylxanthins zu ergänzen, möge hier hinzugefügt werden, dass dasselbe eine nur sehr schwache Verwandtschaft zu Säuren zeigt. Ein salzsaures Salz in analysenreinem Zustande darzustellen, gelang uns nicht,

1) Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. XI.

2) Ebenda. Bd. XXI.

3) Unsere frühere Angabe des Schmelzpunktes des Methylxanthins ist dahin zu corrigiren.

da dasselbe ungemein leicht Chlorwasserstoff abspaltet. Bemerkenswerth ist hingegen das Verhalten des Methylxanthins zu Schwefelsäure. In Schwefelsäure von der Concentration 1 Vol. conc. Schwefelsäure: 2 Vol. Wasser löst es sich leicht und rasch auf und scheidet nach einiger Zeit lange, seidenglänzende Nadeln eines schwefelsauren Salzes aus. Die abfiltrirten Krystalle werden bei Berührung mit Wasser sogleich zersetzt unter Ausscheidung von Methylxanthin in Flocken; aus verdünnter Lösung in Schwefelsäure kann hingegen das schwefelsaure Methylxanthin durch Alkohol in Nadeln ausgefällt und durch Waschen mit Alkohol und Aether in analysenreinem Zustande gewonnen werden.

Es ergaben:

0,1349 Substanz . . . . 0,1191 $BaSO_4$ d. i. gefunden 37,1 Proc. H_2SO_4
für $C_6H_6N_4O_2 . H_2SO_4$ . . . . berechnet 37,1 Proc. H_2SO_4.

XXI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

50. Ueber die Einwirkung von Giften auf die Eiweisskörper des Muskelplasmas und ihre Beziehung zur Muskelstarre.

Von

Dr. Otto v. Fürth,
Assistent.

In einer früheren Untersuchung[1]), deren Gegenstand die Eiweisskörper des Muskelplasmas waren, habe ich den Versuch gemacht, eine gesichertere Grundlage für das Studium der chemischen Wirkungen jener Agentien, welche eine dauernde Veränderung der contractilen Substanz veranlassen, zu gewinnen. Anschliessend daran soll im Folgenden über Versuche berichtet werden, welche die Einwirkung chemischer Substanzen überhaupt, namentlich auch der wichtigeren Muskelgifte, auf die Eiweisskörper des Muskelplasmas betreffen.

Die Versuche gruppiren sich in 2 Reihen. In der einen Reihe wurden jene Veränderungen untersucht, welche die isolirten Eiweisskörper des Muskelplasmas unter der Einwirkung chemischer Agentien erfahren, wobei ein hemmender Einfluss der Bluteiweisskörper auf den Gerinnungsvorgang festgestellt werden konnte. In der anderen Reihe wurden die Erscheinungen geprüft, welche bei der Application derselben chemischen Substanzen auf den lebenden Muskel zur Wahrnehmung gelangten. Anschliessend soll eine vergleichende Uebersicht der Resultate beider Versuchsreihen Raum finden.

I. Einwirkung chemischer Substanzen auf die Eiweisskörper des Muskelplasmas.

Die mitgetheilten Versuche beziehen sich auf die Eigenschaft des Myogens (Halliburton's Myosinogen) und Myosins (Halliburton's

1) Ueber die Eiweisskörper des Muskelplasmas. Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität zu Prag. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXVI. 1895. S. 231—274.

Paramyosinogen), unter gewissen Verhältnissen in eine fibrinähnliche, in Wasser, Neutralsalzen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche, „coagulirte“ Modification, das Myogenfibrin, bez. Myosinfibrin überzugehen. Es wurde bereits in der genannten Abhandlung erwähnt, dass die in Rede stehende Umwandlung durch die Gegenwart gewisser Salze im Sinne einer Förderung der Muskelfibrinabscheidung wesentlich beeinflusst wird, dass weiter die Intensität dieser Einwirkung, je nach Natur und Menge des Salzes, eine sehr verschiedene ist. Diese Wahrnehmung veranlasste mich, eine grosse Anzahl, sowohl anorganischer, als organischer, den verschiedensten chemischen Gruppen angehöriger Substanzen nach dieser Richtung zu untersuchen. Aus naheliegenden Gründen wandte ich besondere Aufmerksamkeit jenen Substanzen zu, denen, nach den Angaben der Literatur, die Fähigkeit zukommt, Muskeln in den Zustand der Starre zu versetzen.

Zum Zwecke der Untersuchung wurden die hier in Betracht kommenden Eiweisskörper des Muskelplasmas nach den in oben erwähnter Abhandlung beschriebenen Methoden aus Kaninchenmuskeln dargestellt. Es kam hier einerseits das Myogen, andererseits das Myosin in Betracht; das Muskelalbumin konnte wegen seines inconstanten und stets nur spärlichen Auftretens im Muskelplasma nicht in die Versuche einbezogen werden, ebensowenig das lösliche Myogenfibrin, dessen Reindarstellung bisher nicht gelungen ist.

Zur Reindarstellung des Myosins diente die Methode der fractionirten Fällung mit Ammonsulfat oder Natriumchlorid (Halliburton); zur Gewinnung des Myogens das Diffusionsverfahren oder die fractionirte Fällung mit Ammonsulfat.

Um die Wirkung einer Reihe von Substanzen in einem Experimente feststellen zu können, mussten alle Proben eines Serienversuches dieselbe Eiweissmenge im selben Flüssigkeitsquantum, also dieselbe Eiweissconcentration, aufweisen. Es wurden daher je 5 ccm der Eiweisslösung mit einer berechneten Menge der Reagenslösung und ausserdem mit so viel Wasser versetzt, dass in allen Proben das Gesammtvolumen der Flüssigkeit 10 ccm betrug. Die Proben wurden nun bei Zimmertemperatur oder aber bei einer Temperatur von 32—35° im Wärmkasten stehen gelassen und nun der zeitliche Verlauf und das approximative quantitative Verhalten der spontanen Coagulation beobachtet.

Der Effect, der durch eine der wirksamen Substanzen in einer Myogen- oder Myosinlösung hervorgebracht wird, hängt im Wesentlichen von 3 Factoren ab: 1) von der Concentration der Eiweisslösung; 2) von der Concentration der Reagenslösung; 3) von der Tem-

peratur. Je concentrirter die in Betracht kommenden Lösungen sind, und je höher die Temperatur ist, bei der sich der Vorgang abspielt, um so intensiver ist der erzielte Effect, um so früher trübt sich die Flüssigkeit und um so reichlicher und schneller scheidet sich das Coagulum ab. Steht aber entweder die Concentration der Eiweisslösung oder aber des Reagens unter einer gewissen Grenze, so tritt überhaupt keine Veränderung ein.

Als Beleg diene folgender Versuch:

Eine Myogenlösung wird a) unverdünnt, b) auf den halben Eiweissgehalt verdünnt, c) auf $^1/_4$ verdünnt, d) auf $^1/_8$ verdünnt, e) auf $^1/_{16}$ verdünnt, mit dem gleichen Volumen einer 10 proc. Lösung von salicylsaurem Natron versetzt, derart, dass alle Proben die gleiche Flüssigkeitsmenge mit 5 Proc. des Salzes enthalten. Nach $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur findet sich in a) ein reichlicher Niederschlag, der sich bereits abgesetzt hat, in b) nur eine Trübung, in c) eine schwache Trübung, in d) und e) nur Opalescenz.

Ganz analog ist der Effect der Verdünnung des Reagens. Eine Myogenlösung, welche durch 5 Proc. salicylsaures Natron in der kürzesten Zeit zur Gerinnung gebracht wird, wird etwa durch 1 Proc. desselben Salzes unter denselben Verhältnissen nur getrübt.

In dem Umstande, dass der Effect der in Rede stehenden Agentien durch fortschreitende Verdünnung der Eiweisslösung geschwächt und schliesslich aufgehoben wird, dürfen wir vermuthlich die Erklärung der Thatsache suchen, dass es selbst bei sehr lange dauernder Einwirkung der kräftigsten dieser Substanzen, wie der Rhodansalze und des salicylsauren Natrons, nicht gelingt, alles in Lösung befindliche Myogen allmählich in die coagulirte Form überzuführen, indem die durch die Fällung bewirkte fortschreitende Eiweissverdünnung den Process schliesslich zum Stillstande bringt. Nur wenn die Myogenlösung mit einer so grossen Menge dieser Substanzen versetzt wird, dass die allgemeine Salzwirkung, analog der Neutralsalzwirkung, zu Tage tritt, gelingt es, alles Eiweiss zu fällen, allerdings in Form von in Wasser unlöslichem Myogenfibrin.

Da der Eiweissgehalt der für jeden Serienversuch frisch dargestellten Muskeleiweisslösungen ein sehr schwankender war, konnten die Ergebnisse der einzelnen Experimente nicht ohne Weiteres mit einander verglichen werden; namentlich bezüglich der schwach wirksamen Substanzen ergab es sich öfter, dass dieselben in einem Falle ohne Wirkung schienen, während sie im anderen Falle, wo die angewandte Eiweisslösung concentrirter war, einen deutlichen Effect aufwiesen.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus dem Postulate, mög-

lichst concentrirte Lösungen in Anwendung zu bringen; da von den gebräuchlichen Lösungsmitteln nur das Wasser in Frage kommen konnte, musste ich auf die Untersuchung aller jener Substanzen von vorn herein verzichten, welche in reinem Wasser nicht oder nur schwer löslich sind. Manche Substanzen, z. B. gewisse Alkaloide, von denen ich keine Wirkung sah, würden vielleicht eine solche von grosser Intensität entfalten, wenn man sie in Form eines in Wasser leichter löslichen Salzes auf eine Muskeleiweisslösung von sehr grosser Concentration einwirken liesse. Ueberdies durften nur neutrale Reagentien zur Anwendung kommen, und mussten weiter bei der Untersuchung von Eiweisslösungen, welche nach der Ammonsulfatmethode bereitet waren, selbstverständlich alle jene Substanzen vermieden werden, welche mit Ammonsulfat Niederschläge geben. Ferner musste in den Myosinversuchen bei Anwendung hypisotonischer Reagenslösungen die fällende Wirkung des Wassers dadurch ausgeschaltet werden, dass die betreffenden Substanzen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wurden. Endlich blieben jene Substanzen ausgeschlossen, denen die Eigenschaft zukommt, alle Eiweisskörper im Allgemeinen oder aber die Eiweisskörper des Muskels im Besonderen direct zu fällen. Hinsichtlich der Substanzen letzterer Kategorie muss auf oben erwähnte Abhandlung verwiesen werden.

Weit grösseren Schwierigkeiten, als bei der Untersuchung von Myogenlösungen, begegnete ich bei der Beschäftigung mit dem Myosin. Die sehr starke Neigung dieser Substanz, spontan in die coagulirte Modification, das Myosinfibrin, überzugehen, weiter der Umstand, dass alle Myosinlösungen von vornherein mehr oder weniger trübe sind, machte sich unangenehm bemerkbar. Ueberdies kann Myosin nur durch wiederholte fractionirte Fällung ganz von anhaftendem Myogen befreit werden. Die Procedur ist aber mit so grossen Verlusten verbunden, dass das Material dann nur zu wenigen Versuchen ausreicht.

Die Versuche erstreckten sich auf folgende Substanzen:

Natriumchlorid, Natriumbromid, Natriumnitrat, Natriumsulfat, Natriumphosphat — Kaliumchlorid, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Kaliumnitrat, Kaliumsulfat, Kaliumphosphat — Lithiumsulfat — Ammoniumchlorid, Ammoniumnitrat, Ammoniumsulfat — Magnesiumchlorid, Magnesiumnitrat, Magnesiumsulfat — Calciumchlorid, Calciumnitrat — Strontiumnitrat — Baryumchlorid, Baryumnitrat — Natriumacetat, weinsaures Kali-Natron, — citronensaures Natron, — monobromessigsaures Natron — Traubenzucker — Cyannatrium, Rhodannatrium, Rhodankalium — benzoësaures Natron, salicylsaures Natron, Salicin, Anilinsulfat, Antipyrin, Kairin, salzsaures Coffeïn, benzoësaures Coffeïn-Natron, salicylsaures Theobromin-Natron — Digitalin, Strophanthin, Helleboreïn — Chinolin, Pyri-

din, schwefelsaures Chinin, salzsaures Chinin, schwefelsaures Cinchonin salzsaures Cocaïn, salzsaures Morphin, salpetersaures Strychnin, schwefelsaures Brucin, schwefelsaures Sparteïn, Chinin, essigsaures Nicotin, weinsaures Nicotin, salzsaures Berberin, Veratrin, salicylsaures Physostigmin, salzsaures Apomorphin — Pikrotoxin — Piperidin.

Die genannten Substanzen wurden in ihrer Wirkung sowohl auf Myogen, als auf Myosin erprobt. Da es viel zu weitschweifig wäre, die grosse Anzahl der in dieser Richtung angestellten Versuche ausführlich mitzutheilen, werde ich mich begnügen, zwei einzelne Versuchsreihen als Belege für die Versuchsanordnung anzuführen und im Uebrigen die Ergebnisse kurz zusammenzufassen.

Versuchsreihe A) Einwirkung von Salzen der Alkalien und alkalischen Erden auf die Myogenfibrin-Bildung.

Myogenlösung, nach dem Diffusionsverfahren frisch bereitet, wasserhell, von goldgelber Farbe und neutraler Reaction.

(Die den Formeln der Salze beigefügten Zahlen geben den Procentgehalt des Gemenges in Bezug auf das Salz an.)

Alle Proben wurden im Brutofen dauernd einer Temperatur von 32—35° ausgesetzt.

Salzzusatz	Verhalten der Probe nach 1 Stunde bei 32—35°	Verhalten der Probe nach 15 Stunden bei 32—35°
ohne Zusatz	klar	spärlicher Niederschlag
ohne Zusatz	klar	spärlicher Niederschlag
$NaCl$ 5 Proc.	opalescent	z. reichlicher Niederschlag
$NaCl$ 1 "	klar	z. reichlicher Niederschlag
$NaCl$ 1/2 "	klar	spärlicher Niederschlag
$NaNO_3$ 5 "	opalescent	z. reichlicher Niederschlag
$Na_2SO_4 + 10H_2O$ 3 Proc.	klar	opalescent
$Na_2HPO_4 + 12H_2O$ 1 Proc.	opalescent	opalescent
KCl 5 Proc.	Trübung	spärlicher Niederschlag
KCl 1 "	klar	spärlicher Niederschlag
KNO_3 5 "	klar	spärlicher Niederschlag
K_2SO_4 5 "	klar	opalescent
K_2SO_4 2 1/2 "	klar	opalescent
KH_2PO_4 5 "	Trübung	starke Trübung
KH_2PO_4 1 "	klar	klar
KH_2PO_4 1/2 "	klar	klar
NH_4Cl 5 "	reichlicher Niederschlag	sehr mächtiger Niederschlag
NH_4Cl 1 "	opalescent	spärlicher Niederschlag
$(NH_4)_2SO_4$ 5 "	klar	opalescent
$(NH_4)_2SO_4$ 2 1/2 "	klar	opalescent
$CaCl_2$ 5 "	reichlicher Niederschlag	mächtiges Gerinnsel
$CaCl_2$ 1 "	klar	spärlicher Niederschlag
$Ca(NO_3)_2$ 5 "	mächtiges Gerinnsel	mächtiges Gerinnsel
$Ba(NO_3)_2$ 5 "	mächtiges Gerinnsel	mächtiges Gerinnsel
$BaCl_2 + 2H_2O$ 5 Proc.	reichlicher Niederschlag	sehr reichlicher Niederschlag
$BaCl_2 + 2H_2O$ 1 "	klar	spärlicher Niederschlag
$MgNO_3$ 5 Proc.	reichlicher Niederschlag	sehr reichlicher Niederschlag
$MgSO_4 + 7H_2O$ 5 Proc.	klar	opalescent
$MgSO_4 + 7H_2O$ 2 1/2 "	klar	opalescent

Ein Blick auf die Tabelle lehrt, dass Calciumchlorid, Calciumnitrat, Baryumchlorid, Baryumnitrat, Magnesiumnitrat und Ammoniumchlorid bei einem Gehalte von 5 Proc. in der Lösung einen mächtig fördernden Einfluss auf die Bildung von Myogenfibrin ausüben; während die mit der gleichen procentischen Menge Natriumchlorid, Natriumnitrat, Natriumsulfat, Kaliumchlorid, Kaliumnitrat, Kaliumphosphat versetzten Proben sich im Verlaufe einer Stunde bei 35° nur mehr oder weniger intensiv getrübt hatten, fand sich in den mit erstgenannten Salzen versetzten Proben bereits die Bildung eines sehr reichlichen Coagulums. Weiter belehrt uns die Tabelle darüber, dass der Effect im hohen Grade durch den procentischen Gehalt der Lösung in Bezug auf das Salz beeinflusst wird. Während z. B. Baryumchlorid und Baryumnitrat bei einem Gehalte von 5 Proc. bereits nach einer Stunde bei 35° die untersuchte Myogenlösung zur Gerinnung brachten, erwiesen sich dieselben Salze bei einem Gehalte von nur 1 Proc. unter sonst gleichen Verhältnissen wirkungslos.

Versuchsreihe B) Einwirkung einer Anzahl organischer Substanzen.

Nach dem Diffusionsverfahren aus Kaninchenmuskeln bereitete Myogenlösung klar, goldgelb.

Art der Substanz	Sofort nach Zusatz	Nach $^{1}/_{4}$ Stunde bei Zimmertemperatur	Nach $^{3}/_{4}$ Stunden bei Zimmertemperatur
Antipyrin 5 Proc.	klar	opalescent	Trübung
Anilinsulfat $2^{1}/_{2}$ Proc. . . .	=	starke Trübung	spärlicher Niederschl
Kairin 5 Proc.	=	klar	Trübung
Coffeïn-Natron, benzoësaures $2^{1}/_{2}$ Proc.	=	Trübung	starke Trübung
Coffeïnsulfosaur. Natron $1^{1}/_{2}$ Proc.	=	schwache Trübung	starke Trübung
Salzsaures Chinin 2 Proc. .	=	klar	klar
Schwefelsaures Cinchonin . .	=	=	=
Salicylsaures Natron 5 Proc.	Trübung	sehr reichl. Niederschlag	sehr reichl. Niedersc
Rhodannatrium 5 Proc. . . .	=	sehr reichl. Niederschlag	sehr reichl. Niedersc
Salzsaures Cocain 5 Proc. .	klar	klar	Trübung
Essigsaures Veratrin	=	=	klar
Salpeters. Strychnin $^{1}/_{2}$ Proc.	=	=	=
Salzsaures Morphin 2 Proc.	=	=	=
Monobromessigsaur. Na $2^{1}/_{2}$ Proc.	=	=	=
NaCl 5 Proc.	=	=	=
NaCl 0,6 Proc.	=	=	=

Diese Tabelle zeigt die überaus intensive Einwirkung des Rhodannatriums und des salicylsauren Natrons in 5 proc. Lösung auf die Umwandlung des Myogens in seine coagulirte Modification. Bereits nach $^{1}/_{4}$ Stunde bei Zimmertemperatur, wo sämmtliche Proben noch entweder klar oder höchstens getrübt waren, bewirkten diese Substanzen reichliche Gerinnung. Zwar erheblich schwächer, jedoch immerhin intensiv erweist sich Anilinsulfat ($2^{1}/_{2}$ Proc.), benzoësaures Coffeïn-Natron ($2^{1}/_{2}$ Proc.), coffeïnsulfosaures Natron ($1^{1}/_{2}$ Proc.), schwächer wirkt das Antipyrin

(5 Proc.), Kaïrin (5 Proc.), salzsaures Cocain (5 Proc.) und das schwefelsaure Cinchonin, am schwächsten essigsaures Veratrin und monobromessigsaures Natron ($2^1/_2$ Proc.). — Keinen deutlichen Effect endlich bewirkten salpetersaures Strychnin ($^1/_2$ Proc.), salzsaures Morphin (2 Proc.), salzsaures Chinin (2 Proc.), sowie das Natriumchlorid (5 Proc.). — Die Controlprobe mit physiologischer Kochsalzlösung war noch nach 20 Stunden ganz klar geblieben.

In gleicher Weise wurde eine grosse Anzahl von Versuchen ausgeführt, deren Ergebniss sich kurz in folgender Weise zusammen fassen lässt.

Folgenden Substanzen kommt das Vermögen zu, die Umwandlung des Myogens in Myogenfibrin in auffallender Weise oder merklich zu fördern:

A) Calciumchlorid, Baryumchlorid, Calciumnitrat, Strontiumnitrat, Baryumnitrat, Ammoniumnitrat, Magnesiumnitrat, Ammoniumchlorid, Magnesiumchlorid.

B) Rhodannatrium, Rhodankalium, salicylsaures Natron, Anilinsulfat, Coffeïn, coffeïnsulfosaures Natron, salicylsaures Theobromin-

$1^3/_4$ Stunden bei ...mertemperatur	Nach 4 Stunden bei Zimmertemperatur	Nach weiteren 2 Stunden bei 35°	Nach weiteren 15 Stunden bei Zimmertemperatur
Trübung	Trübung	reichlicher Niederschlag	reichlicher Niederschlag
...l. Niederschlag	reichl. Niederschlag	" "	" "
Trübung	Trübung	" "	" "
Niederschlag	z. reichl. Niederschlag	" "	" "
"	" " "	" "	" "
klar	klar	opalescent	opalescent
"	"	zarter Niederschlag	z. reichl. Niederschlag
...chl. Niederschlag	sehr reichl. Niederschlag	sehr reichl. Niederschlag	sehr reichl. Niederschlag
" "	" " "	" " "	" " "
Trübung	Trübung	" " "	" " "
klar	klar	spärl. Niederschlag	spärl. Niederschlag
"	"	klar	klar
"	"	"	"
"	"	spärl. Niederschlag	spärl. Niederschlag
"	"	opalescent	opalescent
"	"	klar	klar

natron, Antipyrin, Cinchonin, Kairin, Cocaïn, Veratrin, Chinin, Chinolin, Strychnin, Morphin, monobromessigsaures Natron.

Die Reihenfolge, in der die wirksamen Substanzen hier aufgezählt wurden, giebt ungefähr die relative Intensität (von dem stärkst wirkenden Calciumchlorid abwärts) ihrer Einwirkung auf Myogenlösung. Da jedoch die Lösungen der Gruppe B) einen sehr verschiedenen Procentgehalt der wirksamen Substanzen enthielten (im Bei-

spiele B sind die Procentzahlen angegeben, welche ich bei den hier in Betracht kommenden Substanzen anwendete), kann einer solchen Scala nur ein bedingter Werth beigelegt werden.

Im Ganzen erwiesen sich die oben angeführten Substanzen auch als befähigt, die Umwandlung des Myosins in Myosinfibrin zu begünstigen, doch muss erwähnt werden, dass die Intensitätsscala, was die Gruppe B betrifft, hier eine beträchtliche Modification erfährt. Es erwiesen sich in diesem Falle Chinin, Veratrin, Antipyrin, Cinchonin, Kairin, Anilinsulfat als kräftige Agentien, dagegen salicylsaures Natron, Cocaïn, Morphin, Strychnin als minder wirksam; ganz in den Hintergrund traten hier Rhodannatrium, monobromessigsaures Natron und salicylsaures Theobrominnatron, bei denen ich nur einen minimalen oder gar keinen Effect wahrzunehmen in der Lage war.

Im Anschlusse an das Gesagte muss noch auf einen Punkt hingewiesen werden. Ich habe in der oben erwähnten Untersuchung erörtert, dass bei der Umwandlung des Myogens in Myogenfibrin ein lösliches Zwischenproduct auftritt, welches als lösliches Myogenfibrin bezeichnet wurde, und welches gegenüber dem zwischen 50° bis 60° coagulirenden Myogen eine Coagulationstemperatur von 30° bis 40° aufweist. Da das lösliche Myogenfibrin stets als Vorläufer der Myogenfibrinausscheidung aufzutreten pflegt, so war von vornherein zu erwarten, dass jene Stoffe, welche die Myogenfibrinbildung begünstigen, zunächst auch die Bildung der löslichen Modification in gewissem Umfange einleiten; der Versuch mit einer Anzahl solcher Substanzen bestätigte die Vermuthung. Es kann geschehen, dass unter Einwirkung einer der besprochenen Substanzen eine Myogenlösung scheinbar unverändert geblieben ist, dass jedoch ihr Coagulationspunkt in die Nähe von 40° herabsinkt. Die Wirkung des Agens war dann also bis zur Bildung des Zwischenproductes, des löslichen Myogenfibrins gediehen.

Nachstehend ein Beispiel:

Von einer Myogenlösung werden mit den zu untersuchenden Substanzen versetzte Proben einerseits bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, andererseits nach halbstündigem Stehen auf ihren Coagulationspunkt untersucht.

Salzgehalt der Myogenlösung	Coagulationspunkt ½ Std. nach Zusatz untersucht	bei Zimmertemperatur			
		½ Stunde	1 Stunde	2 Stunden	12 Stunden
Kein Zusatz	52°	klar	klar	klar	opalescent
$NaBr + 2H_2O$ 2½ %	42°	"	"	"	Niederschlag
" 1 "	50°	"	"	"	opalescent
" ½ "	50°	"	"	"	"

Salzgehalt der Myogenlösung	Coagulationspunkt ½ Std. nach Zusatz untersucht	bei Zimmertemperatur ½ Stunde	1 Stunde	2 Stunden	12 Stunden
$BaCl_2 + 2H_2O$ 2½ %	40°	klar	klar	klar	sehr reichl. Niederschlag
" 1 %	40°	"	"	"	opalescent
" ½ %	40°	"	"	"	"
Benzoësaures Coffeïn-Natron 2½ %	Zimmertemperatur	feinste Flocken	Niederschlag	Niederschlag	sehr reichl. Niederschlag
Benzoësaures Coffeïn-Natron 1 %	40°	opalescent	opalescent	feinste Flocken	Niederschlag
Benzoësaures Coffeïn-Natron ½ %	50°	klar	klar	opalescent	trüb
Monobromessigsaures Natron 2½ %	40°	"	"	"	Niederschlag
Monobromessigsaures Natron 1 %	42°	"	"	klar	opalescent
Monobromessigsaures Natron ½ %	42°	"	"	"	"

II. Einwirkung des Blutserums auf die Gerinnung der Muskeleiweisskörper.

Das Blutserum besitzt die Eigenschaft, die Gerinnung der Muskeleiweisskörper zu hemmen. Versetzt man die Lösung von Muskeleiweiss mit einer ausreichenden Menge Blutserum und ausserdem mit einer entsprechenden Menge jener Substanzen, welche wir als gerinnungsbefördernd kennen gelernt haben, so kann die Gerinnung ganz ausbleiben, während sie schnell und intensiv auftritt, wenn in einem Parallelversuche ceteris paribus das Blutserum durch dasselbe Volumen physiologischer Natriumchloridlösung ersetzt wird. Zum Belege dessen einige Versuche:

1. Probe α) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Antipyrin (10 Proc.) + 5 ccm NaCl (0,6 Proc.).
   Probe β) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Antipyrin + 5 ccm Rinder-Blutserum.

Im Brutofen bei 35° hat sich nach ¼ Stunde in α) ein reichlicher Niederschlag abgesetzt; β) dagegen hat sich nur wenig getrübt.

2. Probe α) enthält 10 ccm Myogen + 10 ccm benzoësaures Coffeïn-Natron + 10 ccm NaCl (0,6 Proc.).
   Probe β) enthält 10 ccm Myogen + 10 ccm benzoësaures Coffeïn-Natron + 10 ccm Blutserum.

Nach 18 Stunden bei Zimmertemperatur findet sich in α) ein geballtes Gerinnsel, β) dagegen hat sich nicht verändert.

3. Probe α) enthält 10 ccm Myogen + 10 ccm NaCl (0,6 Proc.).
   Probe β) enthält 10 ccm Myogen + 10 ccm Blutserum.

Nach 18 Stunden im Brutofen hat sich in α) ein Niederschlag gebildet, β) zeigt keine Veränderung.

4. Probe α) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm NaCl (0,6 Proc.) + 1 ccm Essigsäure (1 pro mille).

Probe β) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Blutserum + 1 ccm Essigsäure (1 pro mille).

Probe γ) enthält 5 ccm NaCl (0,6 Proc.) + 5 ccm Blutserum + 1 ccm Essigsäure (1 pro mille).

Schon nach 10 Minuten hat sich in α) ein mächtiger grobflockiger Niederschlag gebildet, während in γ) sich spärliche zarte Flocken (Serumglobulin) abgeschieden haben; β) zeigt keine Veränderung.

Die angeführten Versuche zeigen den hemmenden Einfluss des Blutserums sowohl auf die spontane Gerinnung des Myogens, als auch auf die durch die Gegenwart des Antipyrins, des Coffeïns sowie auch der Essigsäure bewirkte Coagulation.

Es wurde weiter festgestellt, dass sich neutralisirtes Blutserum ebenso verhält, wie natives, dass also die Wirkung nicht auf die Alkalescenz des Blutserums zurückgeführt werden kann. Hierauf wurden Versuche mit den nativen Eiweisskörpern des Blutserums, dem Serumalbumin und dem Serumglobulin angestellt; überdies auch mit nativem Eiereiweiss, sowie mit einer Lösung von Gummi arabicum, um zu erfahren, ob jene hemmende Wirkung eine blos dem Blutserum zukommende, specifische sei, und in wie weit sie von der physikalischen Beschaffenheit der angewandten Substanzen abhängt.

Versuch I.

Aus Ochsenblutserum werden Serumalbumin und Serumglobulin durch wiederholte fractionirte Fällung mit Ammonsulfat bereitet. Das den Eiweisskörpern anhaftende Ammonsulfat wird zum Theile durch Abpressen entfernt. Durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung werden die Eiweisslösungen auf annähernd dieselbe Concentration gebracht, in der sie im nativen Blutserum enthalten waren.

Probe α) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm NaCl (0,6 Proc.) + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe β) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serum nativ + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe γ) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serum neutral + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe δ) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serumglobulin + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe ε) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serumalbumin + 10 ccm salicylsaures Natron.

Nach $^1/_4$ Stunde im Brutofen bei 35° hat sich in α) ein mächtiger Niederschlag gebildet; β) und γ) sind klar geblieben; δ) ist wenig opalescent; ε) stark getrübt.

Versuch II.

Probe α) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm NaCl (0,6 Proc.) + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe β) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serum, nativ + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe γ) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serum, neutral + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe δ) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serumglobulin + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe ε) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Serumalbumin + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe ζ) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Eieralbumin + 10 ccm salicylsaures Natron.

Probe η) enthält 5 ccm Myogen + 5 ccm Gummilösung + 10 ccm salicylsaures Natron.

Nach einer Stunde im Wärmekasten enthält α) einen mächtigen Niederschlag, β) und γ) sind opalescent, δ), ε) und η) sind trübe, ζ) enthält einen fein vertheilten Niederschlag.

Nach 15 Stunden ist β) und γ) opalescent, δ) und ζ) trübe geblieben; in ε) und η) hat sich ein Niederschlag gebildet.

Versuch III

ganz analog dem Versuche II, nur wird das salicylsaure Natron durch Rhodannatrium substituirt. In diesem Falle fand sich nach einer Stunde bei 35° in α) ein mächtiger Niederschlag, auch in ε) ein reichlicher Niederschlag; die anderen Proben waren nur getrübt.

Nach 15 Stunden hatte sich nur noch in η) ein Niederschlag gebildet.

Die angeführten Versuche ergeben also, dass sowohl dem Serumglobulin, als auch dem Serumalbumin die Eigenschaft zukommt, die Myogengerinnung zu hemmen. Doch erweist sich die Wirkung des Globulins als die weitaus intensivere. Auch Eieralbumin vermag einen ähnlichen hemmenden Einfluss geltend zu machen; desgleichen ist eine ähnliche, wenngleich wenig intensive Wirkung einer Gummilösung zuzuschreiben.

Der hemmende Einfluss des Blutserums kommt auch bei der Coagulation der Muskeleiweisskörper durch schnelles Erhitzen zur Geltung; sowohl eine Myogen-, als auch eine Myosinlösung coaguliren nach Zusatz des gleichen Volums nativen oder neutralisirten Blutserums erst bei 70°—75°. Dagegen konnte ich bei einem analogen Versuche mit nativem Muskelplasma keine Verschiebung des Coagulationspunktes nachweisen. Wie die gerinnungshemmende Wirkung des Blutserums und der übrigen, ähnlich wirkenden Stoffe zu erklären sei, kann, mit Rücksicht auf die Zahl vorliegender Beobachtungen, zur Zeit nicht mit Erfolg discutirt werden, doch sei wenigstens ein Versuch erwähnt, welcher lehrt, dass dem Blutserum, trotz seiner gerinnungshemmenden Wirkung, nicht die Fähigkeit zukommt, bereits gefälltes Myogenfibrin wieder in Lösung zu bringen.

Es wurden 4 Portionen reiner Myogenlösung von je 10 ccm mit je 10 ccm salicylsauren Natrons versetzt; es bildete sich ein reichlicher Niederschlag, der sich am nächsten Tage klar abgesetzt hatte. Alsdann

wurden zu zwei von den Proben je 10 ccm Blutserum, zu den zwei anderen Proben je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt. 1/4 Stunde nach dem Zusatze wurden die 4 Niederschläge auf gewogene Filter gebracht, mit physiologischer Kochsalzlösung, Alkohol und Aether gewaschen und zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Die gefundene Myogenfibrinmenge betrug in den mit physiologischer Kochsalzlösung versetzten Proben

0,0151 und 0,0161, im Mittel 0,0155;

in den mit Blutserum versetzten Proben

0,0159 und 0,0166, im Mittel 0,0163.

Es hatte also keine Lösung von Myogenfibrin durch Blutserum stattgefunden.

III. Einwirkung chemischer Substanzen auf die Eiweisskörper des lebenden Muskels.

Nachdem für eine Reihe von Substanzen die Fähigkeit festgestellt worden war, die Gerinnung der Eiweisskörper des Muskelplasmas zu fördern, ergab sich die Frage, ob denn diesen Substanzen auch das Vermögen zukommt, die Eiweisskörper des in situ befindlichen lebenden Muskels zur Gerinnung zu bringen. Da ein auf die Coagulationstemperatur der Muskeleiweisskörper erhitzter lebender Muskel, wie bekannt, alsbald in den Zustand hochgradiger Starre verfällt (Pickford, Schiff, Wundt, Kühne), war a priori zu erwarten, dass ein eingeleiteter chemischer Gerinnungsvorgang in dem lebenden Muskel sich alsbald als Muskelstarre manifestiren würde.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, wurde eine Reihe von Versuchen an Kaninchen und Fröschen ausgeführt. In allen Fällen versuchte ich, die Bedingungen, unter denen sich der Gerinnungsvorgang im Reagensglase abgespielt hatte, möglichst genau im lebenden Muskel herzustellen, dadurch, dass der Muskel mit der Reagensflüssigkeit von derselben Concentration, welche sich ausserhalb des Körpers als wirksam erwiesen hatte, durchtränkt wurde.

Bei den Versuchen an Fröschen geschah dies in der Art, dass von einer in den Aortenbulbus eingebundenen Canüle aus das Blut aus den Geweben durch einen anhaltenden Strom der Reagenslösung möglichst vollständig verdrängt wurde, um den hemmenden Einfluss des Blutes auf die Gerinnungsvorgänge im Muskelplasma auszuschalten. Bei einigen Versuchen wurde die Lösung einfach mit Hülfe einer Pravaz'schen Spritze intramusculär injicirt. Bei den Versuchen an Säugethieren wurde eine Canüle in die Arteria femoralis der einen Seite unterhalb des Poupart'schen Bandes befestigt und mittelst derselben die Injection bewerkstelligt. Die Vena femoralis derselben Seite wurde entweder einfach unterbunden, um den Uebertritt der

injicirten Substanz in den Kreislauf zu verzögern, oder aber gleichfalls mit einer Canüle versehen, welche der Durchströmungsflüssigkeit einen Abfluss gestattete. In einigen Versuchen diente die Arteria femoralis der anderen Seite, der Controle wegen, zur Injection der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung. In allen Fällen, wo die Hyperisotonie der Reagensflüssigkeit nicht ausser Frage stand, diente an Stelle von Wasser physiologische Kochsalzlösung als Lösungsmittel.

Mit Rücksicht auf die in der Literatur enthaltenen Angaben über die Beeinflussung der Eintrittszeit und der Intensität der Todtenstarre durch vorausgehende Muskelthätigkeit, wurde in einer Reihe von Versuchen der Einfluss von Strychnin, Curare, Rückenmarksdurchschneidung, Durchtrennung und elektrische Reizung des Nervus Ischiadicus auf die chemische Starre beobachtet. Es sei gleich hier bemerkt, dass eine solche Beeinflussung der chemischen Starre nicht wahrgenommen wurde.

Im Folgenden werden die Versuche tabellarisch wiedergegeben.

A) Versuche an Säugethieren.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
Rhodannatrium 10 Proc.	Hund 7800 g	50 ccm in die rechte Art. femor. — Abfluss aus der Vene.	Heftiges Muskelflimmern; keine Spur von Starre; das Thier geht in der Chloroformnarkose zu Grunde.
Rhodannatrium 5 Proc. und NaCl 0,6 Proc.	Grosses Kaninchen	Im Laufe von 1 ½ Stunden 60 ccm in die rechte Art. femor. — Abfluss aus d. Vene.	Während der Injection lebhaftes Flimmern; rechte Wade voluminöser, jedoch weich, keine Starre, 2 Stunden später wird das Thier todt, noch warm, aber bereits in allgemeiner Starre vorgefunden. Die Starre ist an d. injicirten Extremität nicht hochgradiger als auf der anderen Seite.
Rhodannatrium 10 Proc.	Kaninchen 2200 g	35 ccm in die rechte Art femor. — Kein Abfluss aus d. Vene.	Muskelflimmern während der Injection; die rechte Wade voluminöser und resistenter als die linke. Achillessehne rechts gespannt, links schlaff. — Nach ¼ Stunde scheint die Resistenz der rechten Wade etwas nachgelassen zu haben.
Rhodannatrium 10 Proc.	Grosses Kaninchen	30 ccm in die rechte Art. femor. — Controlinject. von 30 ccm NaCl 0,6 Proc. in die linke Art. femor. — Beide Venae femor. sind unterbunden.	Im Laufe von ¼ Stunde keine Spur von Starre, dann plötzlicher Tod unter leichten Streckkrämpfen. — Bereits nach ¼ Std. hat sich allgemeine Starre (auf beiden Seiten gleichmässig) entwickelt.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
a) Monobromessigs. Natron. 0,5 Proc. u. NaCl 0,6 Proc. b) Monobromessigsaur. Natron 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 2450 g	Injection von 50 ccm von a) dann 50 ccm von b) in die rechte Art. femor. — Abfluss aus der Vene.	Nach der Injection der Lösung a) nach 1/2 Stunde keine Spur von Starre; dann Injection von b); erst im Verlaufe von 1/2 Stunde bildet sich hochgradige Starre heraus. — Nach einer weiteren Stunde Tod, die Starre scheint etwas nachgelassen zu haben.
Salicyls. Natron 10 Proc. u. NaCl 2 Proc.	Kaninchen 2700 g	100 ccm in die r. Schenkelarterie. Abfluss aus der Vene.	Während der Injection (im Laufe 1/2 Stunde) wird die rechte Wade voller und resistenter als die andere, dann Tod. Das Kniegelenk frei beweglich; Fussgelenk nur bis zum rechten Winkel flectirbar; Achillessehne schlaff. Wade etwas resistenter als auf der anderen Seite. Keine deutliche Starre.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 5 Proc. u NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 2800 g	20 ccm in die r. Art. femor. — Abfluss aus der Vene, dann Wunde vernäht.	Bereits nach Injection von 10 ccm tritt Starre im rechten Beine auf, welche schnell sehr hochgradig wird; das rechte Bein wird ausgestreckt gehalten und nachgeschleppt. Muskeln hart und voluminös. Der Versuch der Beugung stösst auf starken Widerstand. — 1 Stunde später hat die Starre schon bedeutend nachgelassen, am nächsten Morgen ist sie vollständig geschwunden; doch wird das Bein passiv nachgeschleppt. — Tod 19 Std. nach der Injection.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 2 1/2 Proc. und $NaHCO_3$ 1 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 3200 g	50 ccm in die r. Schenkelarterie im Verlaufe von 15 Min.	Während der Injection entwickelt sich nach vorhergehendem Flimmern, Starre des ganzen rechten Schenkels. Farbe der Muskeln blässer als links. Plötzlicher Tod 20 Minuten nach Beginn der Injection. Am nächsten Tage allgemein Todtenstarre; doch ist der linke Schenkel starrer als der injicirte rechte, wo die Starre bedeutend nachgelassen hat.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 5 Proc. und NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 2800 g	Inject. von 20 ccm in die r. Art. femor. nach vorhergehender Durchschneidung des N. ischiadicus und N. cruralis derselben Seite; Abfluss aus der Vene. — Wunde durch Naht geschlossen.	Bereits nach Injection von 10 ccm im Verlaufe von 1/4 Stunde ist ausgeprägte Starre vorhanden. — Dieselbe besteht noch nach 2 Stunden; am nächsten Morgen ist sie bereits geschwunden. — Thier wird, da Sepsis eingetreten ist, getödtet.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 5 Proc. und NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 3300 g	10 ccm in die r. Art. femor. — Zur Controle werden in die linke Schenkelarterie 50 ccm phys. Kochsalzlösung injicirt.	Es entwickelt sich rechts alsbald hochgradige Starre; Nach 1 Stunde hat dieselbe bereits stark nachgelassen; nach 2 1/2 Stunden ist sie zum grössten Theile, nach 15 Stunden vollständig geschwunden. Tod 18 Stunden nach der Injection.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
Antipyrin 10 Proc.	Kaninchen 2800 g	Injection von 30 ccm durch die Schenkelarterie.	Im Laufe von ½ Stunde entwickelt sich Starre höchsten Grades, dann plötzlich Tod.
Chinin (salzsaures) 2 Proc. und NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 2700 g	140 ccm in die r. Art. femor. Abfluss aus der Vene.	Nach Injection von 40 ccm im Laufe von 15 Minuten erfolgt Tod nach einigen krampfartigen Bewegungen; es werden schnell weitere 100 ccm im Laufe von 15 Minuten infundirt. Es entwickelt sich Starre höchsten Grades. Die ganze Schenkelmusculatur erscheint sehr hart und voluminös.
Schwefelsaures Cinchonin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen 3100 g	100 ccm in die r. Schenkelarterie; Abfluss aus der Vene.	Nach Injection von 20 ccm während 5 Minuten Tod ohne Krämpfe. — Injection von weiteren 80 ccm im Laufe von 20 Minuten; während dessen entwickelt sich Starre. Die rechte Wade sehr voluminös; ziemlich hart. Gelenke nur in geringem Grade beweglich.
Weinsaures Chinolin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Kaninchen	60 ccm in die r. Schenkelarterie. — Abfluss aus der Vene.	Die rechte Wade wird zwar etwas voluminöser und härter als die linke; jedoch keine Starre; ebensowenig nach 24 Stunden.

B) Versuche an Fröschen.

Rhodannatrium 10 Proc.	Temporaria	Frosch decapitirt 1 ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Nach 4 Stunden keine Starre.
Rhodannatrium 10 Proc.	Temporaria	½ ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Noch nach 3 Stunden keine Starre; Frosch munter.
Rhodannatrium 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört. Infusion von 100 ccm durch die Aorta. Ein Controlfrosch erhält 100 ccm NaCl 0,6 Proc.	Starke fibrill. Zuckungen; keine Starre; hochgradiges Oedem. Ueber Nacht entwickelt sich Starre mässigen Grades, während der Controlfrosch keine Starre aufweist.
Rhodannatrium 10 Proc.	Temporaria	2 Frösche erhalten je 50 ccm durch die Aorta; Rückenmark zerstört.	Im Beginne der Injection heftige Zuckungen; der Kopf wird gebeugt, die Schenkel gestreckt, die Zehen gespreizt. Auch nach 18 Stunden keine Starre.
Rhodannatrium 10 Proc.	Temporaria	Mit Strychnin vergiftet; anhaltende Streckkrämpfe, dann Rückenmark zerstört; 50 ccm in die Aorta.	Hochgradiges Oedem; auch über Nacht keine Starre.
Monobromessigsaures Natron 5 Proc.	Temporaria	Bei 2 Fröschen wird das Rückenmark zerstört. — 50 ccm in die Aorta.	Während der Injection beginnt Starre, welche bald einen hohen Grad erreicht. Gelenke der hinteren Extremitäten in halber Beugung fixirt. Muskeln ziemlich hart.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
Monobromessigsaures Natron 5 Proc.	Temporaria	2 Frösche werden curarisirt, und erst nach 2 Std. wird das Rückenmark zerstört; 30 ccm in die Aorta.	Starre beginnt während der Injection; wird bald hochgradig.
Salicylsaures Natron 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 100 ccm durch die Aorta.	Oedem; keine Starre: Ueber Nacht Starre mittleren Grades.
Salicylsaures Natron 10 Proc.	Temporaria	2 Frösche. Rückenmark zerstört; 50 ccm durch die Aorta.	Keine Starre; Ueber Nacht hat sich bei einem der Frösche ziemlich hochgradige Starre entwickelt. — Der andere zeigt keine Regidität.
Salicylsaures Natron 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 35 ccm durch die Aorta.	Colossales Oedem der Extremitäten; auch über Nacht keine Starre.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 5 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Je 1/4 ccm intramusculär, in beide Oberschenkel. Rechter Oberschenkel wird abgebunden.	Es entwickelt sich schnell hochgradige Starre in beiden Schenkeln; der Frosch wird in der feuchten Kammer in den Wärmekasten (35°) gebracht. Am nächsten Tage ist die Starre geschwunden.
—	Temporaria	1/2 ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Nach kurzer Zeit hochgradige Starre. — Nach 24 Stunden im Wärmekasten bei 35°, in der feuchten Kammer ist die Starre geschwunden, schlaffe Lähmung des rechten Schenkels; Sensibilität erhalten.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 5 Proc.	Temporaria	1/2 ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Starre; nach 5 Std. im Wärmekasten ist die Starre zurückgegangen; Frosch bleibt noch 2 Tage am Leben; schlaffe Lähmung bei erhaltener Sensibilität.
Benzoësaures Coffeïn-Natron 0,5 Proc.	Temporaria	3 Frösche; bei allen wird links der Nervus ischiadicus durchschnitten; der rechte Schenkel wird tetanisirt. — Infusion von 25 ccm in die Aorta.	Starre beiderseits fast gleichzeitig und in annähernd gleicher Intensität auftretend.
Coffeïnsulfosaures Natron 3 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 50 ccm durch die Aorta.	Hochgradiges Oedem; auch über Nacht keine Spur von Starre.
Antipyrin 10 Proc.	Temporaria	2 Frösche erhalten je 1 ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Starre am Oberschenkel: Hüftgelenk fixirt; Knie beweglich. — Tod über Nacht; am nächsten Morgen zeigt der eine Frosch allgemeine Starre im injicirten Schenkel.
—	Temporaria	Mit Strychnin vergiftet; 4 Std. anhaltende Streckkrämpfe; dann Rückenmark zerstört; 50 ccm in die Aorta.	Im Verlaufe 1 Stunde entwickelt sich hochgradige Starre; Schenkel gestreckt; Gelenke fixirt.
—	Temporaria	Rückenmark zerstört; 50 ccm in die Aorta.	Oedem; noch nach 3 Stunden keine Starre; über Nacht entwickelt sich Starre geringen Grades.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
Antipyrin 10 Proc.	Temporaria	Mit Strychnin vergiftet; dauernde tetanische Krämpfe; dann Rückenmark zerstört; 25 ccm in die Aorta.	Im Laufe 1/2 Stunde entwickelt sich Starre geringen Grades, welche bei einem nicht injicirten, mit Strychnin vergifteten Controlfrosche während dieser Zeit nicht aufgetreten ist. Am nächsten Tage keine Starre.
Antipyrin 10 Proc.	Temporaria	2 Frösche curarisirt, dann Injection von je 25 ccm in die Aorta.	Im Verlaufe 1 Stunde zeigt der eine Frosch hochgrad. Starre. Schenkel gestreckt mit fixirten Gelenken; Muskeln hart. — Der andere Frosch keine Starre. Am nächsten Morgen ist bei keinem der Frösche Starre vorhanden.
Salzsaures Chinin 2. Proc. u. NaCl 1 Proc.	Temporaria	3 Frösche erhalten 1 ccm intramusculär in den rechten Oberschenkel.	Fast momentan colossale Starre, ähnlich wie nach Chloroformapplication.
Salzsaures Chinin 2 Proc. u. NaCl 1 Proc.	Temporaria	Rückenmark durchtrennt, nicht zerstört, 10 ccm in die Aorta.	Hochgradige Starre.
Salzsaures Chinin 2 Proc. u. NaCl 1 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört, 10 ccm in die Aorta.	Fast augenblicklich entsteht maximale Starre; die Gelenke in Streckstellung fixirt; die Muskeln bretthart.
Salzsaures Chinin 2 Proc. u. NaCl 1 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört, — 6 ccm in die Aorta.	Schon nach Injection von 3 ccm deutliche Starre, welche innerhalb 5 Minuten eine colossale Intensität erreicht.
Salzsaures Chinin 2 Proc. u. NaCl 1 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 30 ccm in die Aorta.	Innerhalb 1/4 Stunde hat sich hochgradige Starre im linken Schenkel ausgebildet; im rechten auch über Nacht keine Starre.
Salzsaures Chinin 2 Proc. u. Hundeblutserum.	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 25 ccm in die Aorta.	Im Laufe von 1/4 Stunde hochgradige Starre.
Weinsaures Chinolin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	3 Frösche erhalten nach Zerstörung des Rückenmarks 30 bis 50 ccm in die Aorta.	Auch nach 18 Stunden keine Starre.
Schwefelsaures Chinin 0,1 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 50 ccm in die Aorta.	Hochgradiges Oedem, noch nach 24 Stunden keine Spur von Starre.
Schwefelsaures Cinchonin, kalt gesättigt	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 30 ccm in die Aorta.	Innerhalb 1/4 Stunde hat sich sehr hochgradige Starre entwickelt.
Schwefelsaures Cinchonin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 50 ccm in die Aorta.	Oedem; keine Starre; ebensowenig über Nacht.
Schwefelsaures Cinchonin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört. — 25 ccm in die Aorta.	Während der Injection entsteht hochgradige Starre; Gelenk wenig beweglich; über Nacht geht die Starre erheblich zurück. Knie- und Fussgelenke frei beweglich; Hüftgelenke weniger; Oberschenkel sind hart.

Injectionsflüssigkeit	Versuchsthier	Art der Injection	Erscheinungen
Schwefelsaures Cinchonin 2 Proc. u. NaCl 0,6 Proc	Temporaria	2 Frösche mit wenig Strychnin vergiftet; deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit; kein Tetanus. 25 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Essigsaures Veratrin	Temporaria	2 Frösche erhalten nach Zerstörung des Rückenmarks je 25 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Anilinsulfat 5 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 25 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Salzsaures Cocain 10 Proc. u. NaCl 5 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Salzsaures Morphin 4 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Salpeters. Strychnin 1 Proc. u. NaCl 0,6 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 50 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Chloroform rein	Temporaria	4 Frösche erhalten 1/4 bis 1/2 ccm intramusculär in den r. Oberschenkel	Fast momentan colossale Starre. — Gelenke der hinteren Extremitäten in maximaler Streckung fixirt; Muskeln voluminös und sehr hart. — Es erfolgt bald Tod. Bis zu beginnender Fäulniss werden die Frösche im Brutofen belassen. Es erfolgt keine Lösung der Starre.
Salzsaures Guanidin 5 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Auch über Nacht keine Starre.
Ammoniumchlorid 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Hochgradiges Oedem; über Nacht keine Starre.
Calciumnitrat 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Hochgradiges Oedem; über Nacht keine Starre.
Calciumchlorid 10 Proc.	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta.	Hochgradiges Oedem; über Nacht keine Starre.
Destillirtes Wasser	Temporaria	Rückenmark zerstört; 10 ccm in die Aorta	Hochgrad. Oedem; pralle Schwellung der Oberschenkel. Jedoch bleiben die Gelenke frei beweglich; auch über Nacht keine Starre.

Die Durchsicht vorstehender Versuche lehrt, dass die Zahl **Muskelstarre** erzeugender Gifte eine geringe ist. Für das Coffeïn ist diese Wirkung seit Johannsen 1) und Schmiedeberg 2), für das Chloro-

1) Ueber die Wirkung des Coffeïns. Diss. Dorpat 1869.

2) Ueber die Verschiedenheit der Coffeïnwirkung an Rana temporaria und esculenta. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. II. 1874. S. 62.

form seit Coze[1]), für Monobromessigsäure seit Pohl[2]), für das Chinin seit Santesson[3]) genauer bekannt. Ihnen schliessen sich nach Obigem Antipyrin und Cinchoninsulfat an, doch scheint deren Wirkung eine weniger zuverlässige, als bei den genannten Stoffen zu sein, da sie in einzelnen Versuchen ohne erkennbare Ursache ausblieb.

IV. Die Beziehung der Gerinnungswirkung zur toxischen Starre.

Die nachstehende Zusammenstellung giebt einen Ueberblick über die sämmtlichen mitgetheilten Versuche.

Substanz	Begünstigt Myogen-gerinnung	Begünstigt Myosin-gerinnung	Erzeugt Muskelstarre
Chlorammonium	stark	stark	nicht
Calciumnitrat	sehr stark	sehr stark	nicht
Calciumchlorid	sehr stark	sehr stark	nicht
Rhodannatrium	sehr stark	mässig	nicht
Monobromessigsaures Natron	mässig	mässig	sehr stark
Salicylsaures Natron	sehr stark	mässig	nicht
Benzoësaures Coffeïnnatron	sehr stark	mässig	sehr stark
Coffeïnsulfosaures Natron	stark	mässig	nicht
Antipyrin	stark	stark	mässig
Salzsaures Chinin	mässig	sehr stark	stark
Schwefelsaures Chinin	nicht	nicht	nicht
Weinsaures Chinolin	mässig	mässig	nicht
Schwefelsaures Cinchonin	stark	stark	mässig
Essigsaures Veratrin	mässig	stark	nicht
Anilinsulfat	sehr stark	stark	nicht
Salzsaures Cocaïn	mässig	mässig	nicht
Salzsaures Morphin	mässig	mässig	nicht
Salpetersaures Strychnin	mässig	mässig	nicht
Chloroform	sehr stark	sehr stark	sehr stark
Salzsaures Guanidin	nicht	nicht	nicht

Bei Durchsicht dieser Tabelle ist ohne Weiteres ersichtlich, dass sämmtliche untersuchte Substanzen, welche Muskelstarre am lebenden Thiere zu erzeugen vermögen, das Vermögen besitzen, die Ausscheidung eines Eiweisskörpers des Muskelplasmas, die Muskelgerinnung, zu befördern. Erwägt man weiter, dass keine Substanz bekannt ist, welche Muskelstarre erzeugt und nicht gerinnungsbefördernd wirkt, so liesse sich anscheinend das Ergebniss durch die Formel ausdrücken, dass

1) Compt. rend. XXVIII. 1849. p. 834.

2) Zur Lehre von der Wirkung substituirter Fettsäuren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 142.

3) Ueber den Einfluss einiger Chinaalkaloide auf die Leistungsfähigkeit des Kaltblütler-Muskels. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXX. 1892. S. 411.

die Fähigkeit, Muskelstarre zu erzeugen, von der gerinnungsbegünstigenden Wirkung der betreffenden Stoffe abhängt.

Dem gegenüber ist aber hervorzuheben, dass, wie die Tabelle lehrt, sehr zahlreiche Stoffe eine ausgesprochene Gerinnungswirkung den isolirten Bestandtheilen des Muskelplasmas gegenüber aufweisen, ohne auf den lebenden Muskel eine Einwirkung zu zeigen (z. B. Rhodannatrium, salicylsaures Natron), und dass die Fähigkeit, Starre zu erzeugen, zu der gerinnungsbefördernden Wirkung bei einzelnen Stoffen in keinem quantitativen Verhältnisse steht. Namentlich ist die gerinnungsbegünstigende Wirkung des monobromessigsauren Natrons selbst bei Anwendung von 5 proc. Lösung eine sehr träge, während subcutan schon 0,0005 g Muskelstarre zu erzeugen vermögen.

Hält man an der nächstliegenden Annahme, an der Beziehung von toxischer Starre und Gerinnung des Muskelplasmas, vorerst fest, so lehrt dieser Widerspruch, dass es einerseits Bedingungen geben muss, welche im lebenden Muskel die myogen- und myosinfällende Wirkung des salicylsauren Natrons, Rhodannatriums u. s. w. zu paralysiren im Stande sind, andererseits aber andere Bedingungen, welche der ungenügenden Gerinnungswirkung anderer Stoffe, z. B. des monobromessigsauren Natrons, im lebenden Thiere so zu Hülfe kommen, dass doch eine richtige Starre zu Stande kommen kann.

Solcher Bedingungen mag es nach beiden Richtungen mancherlei geben. Hierher zählt einmal die gerinnungshemmende Wirkung des Blutes, wie sie in einem früheren Abschnitte durch Versuche sichergestellt wurde; andererseits die Starre befördernde Wirkung der Muskelarbeit, die, wie für den Eintritt der Todtenstarre, so auch für jenen der toxischen Starre, bereits von mehreren Seiten bemerkt worden ist.

Ob sich die nachgewiesene, hemmende Wirkung des Blutserums und seiner Bestandtheile im lebenden Muskel allen Starre erzeugenden Agentien gegenüber geltend macht, oder nur einzelnen, und in welchem quantitativen Verhältnisse, ist noch nicht genügend untersucht. Dass diese Wirkung aber, wo sie auftritt, eine quantitativ sehr ausgiebige sein kann; geht aus den wenigen oben angeführten Versuchen genügend hervor.

Diese gerinnungshemmende Wirkung des Blutes erinnert auffallend an die mehrfach am Skelettmuskel und am Froschherzen nachgewiesene Erscheinung, dass die bereits eingetretene Starre am lebenden Thiere durch Einleiten einer lebhaften Blutcirculation wieder zum Schwinden gebracht werden kann.

Solche Beobachtungen sind betreffs des Skelettmuskels von

Brown-Séquard[1]) (Chloroform), von Schipiloff[2]) (Säuren), Sackur[3]) (Coffeïn) mitgetheilt worden. Am Froschherzen hat Heubel[4]) die durch concentrirte Neutralsalzlösungen, Kalisalze, verdünnte Säuren, Aether, Chloroform, Chloralhydrat, Alkohol, Coffeïn, Veratrin (schon früher von S. Ringer[5]) beobachtet), Chinin, Strychnin erzeugte, ausgesprochene Starre auf Blutdurchströmung weichen sehen. Heubel sah den gleichen, belebenden Einfluss der Blutdurchströmung auch bei Wärme-, Kälte- und Todtenstarre des Froschherzens. Er zeigte überdies, dass die Wirkung des Blutes in dieser Richtung derjenigen einer physiologischen Chlornatriumlösung weitaus überlegen ist.

Ferner ist durch Stannius bekannt, dass auch die durch Blutabsperrung erzeugte Starre bei Wiederherstellung der Circulation zurückgehen kann. In meinen oben mitgetheilten Versuchen habe ich einen gänzlichen oder theilweisen Rückgang der Muskelstarre beim Kaninchen nach Coffeïn, beim Froschmuskel nach Coffeïn, Antipyrin, Cinchonin gesehen. Uebereinstimmend wird von den Autoren angegeben, dass ein solcher Rückgang der Starre nur dann zu erzielen war, wenn sie nicht über eine gewisse Zeit gedauert hatte. Zumeist wird die Meinung angedeutet, dass die Starre sich in 2 Stadien entwickelt, und dass nur in dem ersten Stadium eine Rückbildung eintreten kann, das endgültige Resultat der einschlägigen Veränderungen aber, wie es das zweite Stadium charakterisirt und zumeist als directe Gerinnung der Muskelsubstanz angesehen wird, einer Rückbildung unzugänglich ist.

Diese Vorstellung erhält durch meine Erfahrungen über die Wirkung des Blutserums gegen die Myosin- und Myogengerinnung eine weitere Stütze, namentlich im Hinblicke auf den oben angeführten Versuch, dass das einmal als Niederschlag ausgeschiedene Myogenfibrin einer Wiederauflösung durch Blutserum völlig widersteht.

In Betreff der die Starre begünstigenden Wirkung der Muskelarbeit nach Einwirkung von Giften ist hier hervorzuheben, dass dieses Moment geradezu zur Aufstellung von 2 Formen von toxischer Starre geführt hat. Coffeïn erzeugt Muskelstarre sowohl bei directer

1) Experimental researches applied to physiology and pathology. New-York 1853. p. 88—94.

2) Ueber die Entstehung der Muskelstarre. Centralbl. f. die med. Wissensch. 1882. S. 292.

3) Ueber die tödtliche Nachwirkung der durch Coffeïn erzeugten Muskelstarre. Pharm. Inst. Breslau. Virchow's Archiv. Bd. CXLI. 1895. S. 478.

4) Die Wiederbelebung des Herzens nach Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. 1889. S. 460—581.

5) On the antagonism between Veratrin and Potassium Salt. Citat aus Binz's Vorlesungen 1884. S. 161.

Berührung des Muskels, wie nach Beibringung durch die Blutbahn. In erster Beziehung ist seine Wirkung direct jener von eiweisscoagulirenden Substanzen, z. B. Gerbsäure vergleichbar.

Monobromessigsaures Natron dagegen erzeugt bei directer Berührung mit der Muskelsubstanz keine Veränderung derselben; von der Blutbahn aus führt es nach Pohl[1]) zur Starre nur nach vorhergehender Arbeitsleistung des Muskels. Aehnliches sah Santesson[2]) auch beim Chinin; er trennt die Muskelstarre, welche anhaltende Muskelarbeit zur Voraussetzung hat, als „Arbeitsstarre von der gewöhnlichen Muskelstarre als eigene Form ab und stellt die einschlägigen Erscheinungen in Vergleich mit dem, den Eintritt der Todtenstarre begünstigenden Einflusse, welchen allmähliches Absterben, Ermüdung, Misshandlung, hohe Spannung, starke Anstrengung, Krämpfe, namentlich aber erhöhte Temperaturen[3]) ausüben. Mit steigender Temperatur werden nämlich die Muskelzuckungen bei constanter Belastung höher, die Kraft entwickelt sich schneller, bis der Muskel etwa bei 40° in Wärmestarre übergeht. Im Anschlusse an Gad, und Heyman's Vorstellung über das Zustandekommen der Muskelcontraction hält er dafür, dass die Starre dadurch entsteht, dass die für die Contraction charakteristischen Veränderungen, — unter dem Einflusse des Giftes schneller, wie sonst, eingetreten und sozusagen angehäuft — von dem durch das Gift veränderten Muskelgewebe nicht mehr rückgebildet werden können und so zuletzt fixirt werden. Danach ist der Unterschied zwischen der gewöhnlichen Muskelstarre, z. B. Coffeïnstarre und der Arbeitsstarre wohl nicht als ein principieller, sondern als ein quantitativer aufzufassen; d. h. die Veränderungen, welche sich im Muskel vollziehen müssen, damit er in völlige Starre verfällt, werden durch das Coffeïn sämmtlich, und zwar schon in verdünnten Lösungen erzeugt; von Chinin erst in relativ concentrirter Lösung (also bei directer Bespülung des Muskels). Eine verdünnte Chininlösung, wie sie das Blut eines mit Chinin vergifteten Thieres darstellt, vermag nicht die ganze Summe dieser Veränderungen zu erzielen, und es bleibt die Starre aus, falls nicht ein zweites, im gleichen Sinne wirkendes Moment, die Veränderungen, welche der Muskel durch die Arbeit erleidet,

1) Zur Lehre von der Wirkung substituirter Fettsäuren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. 1888. S. 142.

2) Ueber den Einfluss einiger Chinaalkaloide auf die Leistungsfähigkeit des Kaltblüter-Muskels. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXX. 1892. S. 411.

3) Gad und Heyman, Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheilung. Suppl.-Bd. 1890. S. 73—78.

hinzu kommt und so die Summe der zum Auftreten der Starre benöthigten Veränderungen voll macht. Diese Auffassung ermöglicht es, das sonst isolirt stehende Monobromacetat den anderen starreerzeugenden Muskelgiften anzugliedern. Es ist in seiner directen Wirkung noch schwächer als Chinin; dass ihm dieselbe je doch nicht ganz fehlt, geht aus meiner Erfahrung hervor, dass das Monobromacetat durch das Gefässsystem eines völlig curarisirten Frosches geleitet, auch nach Ausschaltung des Nervensystems, Starre hervorruft, während sich, auf anderem Wege, durch diese Verbindung stets nur eine „Arbeitsstarre“ erzielen lässt.

Bedenkt man, dass wir in dem starrehemmenden Einflusse des Blutserums und seiner Eiweissstoffe einerseits, in dem starrebegünstigenden der Muskelarbeit andererseits, vermuthlich nur einen Bruchtheil jener Bedingungen, und auch die nur unvollkommen, kennen gelernt haben, welche den Eintritt der toxischen Starre beeinflussen, so ist es verständlich, dass es vielfach nicht gelingt, sie im lebenden Thiere mit der Präcision einer chemischen Reaction hervorzurufen, und dass sich individuelle Unterschiede (so in meinen Versuchen mit Antipyrin und Cinchonin), sowie Unterschiede zwischen verwandten Thierspecies (z. B. Temporaria und Esculenta) in auffallender Weise geltend machen können.

Solche Einflüsse kommen allerdings nicht bei jenen Giften in Frage, welche, etwa wie die Gerbsäure, eine einfache directe Coagulation der Muskeleiweisskörper erzeugen. Eine so erzeugte „Coagulationsstarre“ ist vom physiologischen Gesichtspunkte von der toxischen Starre wie sie durch Muskelgifte erzeugt wird, wohl zu trennen. Sie bewirkt eine sofortige Vernichtung der Erregbarkeit und ist nicht rückbildungsfähig, doch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich auch hier Uebergangsformen zwischen Coagulations- und toxischer Starre werden finden lassen.

Auf eine andere Form der Muskelstarre, die „Wasserstarre“, wie sie durch Quellung von Muskeln in destillirtem Wasser und hypisotonischen Lösungen zu Stande kommt, bin ich mit Absicht nicht eingegangen. Hier handelt es sich nachweisbar um einen ganz verschiedenen Process: Quellung des Muskels durch Hineindiffundiren von Wasser in die mit concentrirter Lösung gefüllten Muskelschläuche. Auch führt die Durchströmung eines Muskels mit destillirtem Wasser nach meinen Beobachtungen nicht zu einer Fixation der Gelenke, wie sie die echte Starre auszeichnet.

Hingegen zeigt die Todtenstarre (Zeitstarre) in der Art des Auftretens, in der mechanischen Veränderung, die sie im Muskel schliess-

lich erzeugt, in ihrer Abhängigkeit von der Circulation und der vorausgehenden Arbeitsleistung mit der toxischen Starre eine solche Aehnlichkeit, dass man sie direct als eine Form der toxischen Starre ansehen kann. Freilich das, was für die Todtenstarre so lange erstrebt wird, der vollgültige Beweis, dass die Spontanausscheidung der Muskeleiweisskörper allein die wesentliche Ursache der Starre ist, ist auch für die toxische Starre nicht erbracht. Jede Förderung aber, welche das Problem der toxischen Starre in dieser Richtung erfährt, wird auch für die Deutung der Todtenstarre von Nutzen sein.

XXII.

Aus dem pharmakolog. Institut der deutschen Universität zu Prag.

51. Ueber den oxydativen Abbau der Fettkörper im thierischen Organismus.

von

Prof. Dr. **Julius Pohl**, Assistent.

In der Behandlung von Oxydationsproblemen treten in den letzten Jahren vorwiegend 2 Richtungen hervor: die eine ist bestrebt, die Bedingungen kennen zu lernen, durch welche der inactive Blutsauerstoff zur oxydativen Leistung befähigt wird — sie hat durch den Nachweis eines von den Geweben trennbaren oxydativen Agens durch Jaquet und Schmiedeberg einen mächtigen Anstoss erhalten, die andere bemüht sich, einzelne in den Körper eingeführte Stoffe auf ihre Verbrennbarkeit zu prüfen, die Art des oxydativen Abbaues kennen zu lernen.

Untersuchungen letzterer Art sind vorwiegend an Stoffen der aromatischen Reihe durchgeführt worden. Bei dem geringen Gehalte der Nahrung und der Gewebe an aromatischen Gruppen können die an ihnen gemachten Erfahrungen nicht ohne weiteres als Paradigma für den im Thierkörper in so viel grösserem Umfange stattfindenden Zerfall der Fettkörper dienen.

Ziel nachfolgender Untersuchung war es, über Art und Möglichkeit des oxydativen Abbaues von Stoffen der Fettreihe Aufschluss zu erhalten, insbesondere jener einfachsten organischen Verbindungen, die der Theorie nach als letzte intermediäre Producte der Verbrennung zu erwarten sind. Der gerade Weg zu diesem Ziele, Verfütterung der Substanzen und Gewinnung der Zwischenproducte aus dem Thierkörper, konnte derzeit nicht eingeschlagen werden, da die entsprechenden Methoden nicht genügend ausgearbeitet sind. Ich bin daher indirect verfahren.

Entwirft man theoretisch diejenigen Körperreihen, die sich bei der Oxydation von hoch zusammengesetzten Fettkörpern, z. B. Fettsäuren und Kohlenhydraten bilden können [Zwischenvorgänge wie Synthese, Reduction, innere Anhydrirung ausser Betracht gelassen], so

sieht man, dass der endgültigen CO_2-Bildung bei den verschiedenartigsten Körpern gleiche, relativ einfach zusammengesetzte Zwischenproducte vorausgehen. Lässt es sich nun durch den Thierversuch nachweisen, dass einzelne von den nach Analogie sonstiger chemischer Vorgänge zu erwartenden Vorstufen der Kohlensäure, direct in den Thierkörper eingeführt, zerstörbar, andere aber nicht zerstörbar sind, so ist eine Vorstellung darüber möglich, ob sich auch bei der physiologischen Oxydation zusammengesetzter Fettkörper die betreffenden Zwischenproducte bilden oder nicht. So sind z. B. beim Uebergange von Formaldehyd zu Kohlensäure nachstehende Vorgänge theoretisch möglich:

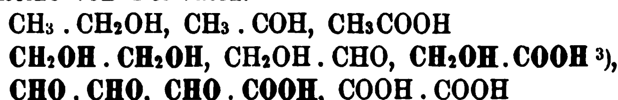
1. $CH_2O + O = CO + H_2O$; $CO + O = CO_2$ und
2. $CH_2O + O = HCOOH$; $HCOOH + O = CO_2 + H_2O$.

Nun ist Kohlenoxyd ein heftiges Gift, sein Auftreten im lebenden Thiere als Product physiologischer Oxydation des Aldehyds nie nachgewiesen, obwohl es unzerstörbar ist (Gaglio)[1]), somit kann die erste Annahme ohne Weiteres zurückgewiesen werden.

Die zweite Annahme ergiebt als Vorstufe der Kohlensäure das Formiat. Wäre das Formiat schwer verbrennlich, so könnte sein Auftreten nach Zufuhr von Formaldehyd die Richtigkeit der Formel 2) bestätigen. Das Experiment[2]) hat dies in der That gethan.

Für Aethan ergäbe sich bei Ausschluss von Doppelbindungen folgende Reihe von Derivaten.

$CH_3 . CH_2OH$, $CH_3 . COH$, CH_3COOH



$\mathbf{CH_2OH . CH_2OH}$, $CH_2OH . CHO$, $\mathbf{CH_2OH . COOH}$[3]),

$\mathbf{CHO . CHO}$, $\mathbf{CHO . COOH}$, $COOH . COOH$

oder bei Spaltung überdies CH_3OH, CH_2O und $HCOOH$.

Führt man mehrere ähnliche Deductionen durch, so gelangt man, falls man von einwertigen Alkoholen ausgeht, zunächst zu einbasischen, falls man von zwei- und mehrwerthigen Alkoholen ausgeht, zu zwei- und mehrbasischen Säuren. Je höher der Kohlenstoffgehalt der Ausgangsverbindung, desto grösser die Zahl der möglichen Zwischenproducte, die letzten Glieder der Oxydationsreihen aber sind in den meisten Fällen dieselben; so stösst man immer wieder auf Oxalsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Tartronsäure, Mesoxalsäure.

Mit diesen Körpern und Homologen wurden die nachstehenden Versuche angestellt, wobei erstens insbesondere auf unveränderten Uebergang der betreffenden Substanz in den Harn, zweitens auf das

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 235.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 281.

3) Die durch den Druck hervorgehobenen Verbindungen sind Gegenstand mitzutheilender Versuche.

Auftreten von Oxydationsproducten Rücksicht genommen wurde. Eine derartige Studie kann uns nicht über alle Zwischenproducte, sondern nur über einzelne aufklären. Sie wird nur ausnahmsweise den Abbau direct kennen lehren, zumeist nur die Zahl der möglichen Vorstellungen vermindern. Aber ist wenigstens für eine Reihe von einfachen Atomgruppen ihr Verhalten im Thierkörper festgestellt, so wird es möglich sein, auch für zusammengesetztere die Einzelphasen ihrer Oxydation voraus zu sagen, es wird vielleicht erreicht werden, aus der Fülle der möglichen Oxydationsarten das Specifische der thierischen Oxydation in ein Gesetz zusammen zu fassen.

I.

Zu den Versuchen wurden Hunde benutzt, die Stoffe wurden immer per Schlundsonde eingegossen. Findet man, nach Darreichung so leicht diffusibler Substanzen, wie die verwendeten, dieselben im Harn nicht wieder, so ist die complete oder überwiegende Verbrennung ihr wahrscheinlichstes Schicksal. Ueberführung in unlösliche Salze im Darme, Ablagerung solcher im Körper, sollte aber daneben durch Zwischenversuche widerlegt werden. Eine etwaige Bestimmung des respiratorischen Coëfficienten als Maass der Verbrennung ist bei den geringen Massen eingeführter Substanz, bei der Vertheilung ihrer Resorption und Oxydation auf die Zeit eines Tages aussichtslos. Von subcutaner Darreichung wurde abgesehen, um nicht durch den in solchem Falle fast unvermeidlichen Uebertritt unverbrannter Substanz in den Harn die Resultate zu trüben.

II. *Versuche mit Oxalsäure.*

In Bezug auf die Oxydationsfähigkeit dieser Säure im thierischen Organismus stehen sich zwei widersprechende Ansichten gegenüber. Gaglio[1]) erklärt sie für völlig unangreifbar, Marfori[2]) hingegen schliesst aus seinen Versuchen, dass der grösste Theil von dem Menschen zugeführter freier Oxalsäure zerstört wird, noch vielmehr von oxalsaurem Natron; es sinke sogar die Harnacidität infolge der Carbonatbildung. Mit Rücksicht auf den Umstand, dass in der Vermeidung der Oxalatbildung geradezu etwas Charakteristisches der thierischen Oxydation gegenüber der pflanzlichen gegeben zu sein schien, und bei der Wichtigkeit für den anzunehmenden Oxydationstypus aller Fettkörper, scheint eine endgültige sichere Lösung in dieser Frage nothwendig.

Da Gaglio das Oxalat seinen Versuchsthieren subcutan, Mar-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 235.

2) Annali di chim. e. farmacol. XII. 1890.

fori per os reichte, so musste auch ich den Darm als Resorptionsweg benutzen.

Zu den Versuchen nahm ich eine Hündin mit Thiry-Vella'scher Fistel. Die betreffende isolirte Darmschlinge maass über 80 cm. Nachdem durch eigene Versuche festgestellt war, dass dieselbe resorptions- und secretionstüchtig war, wurde zu den Versuchen geschritten.

1. Versuch.

Der Vortag liefert 85 ccm Harn mit 4 mg Oxalsäure.
In die Darmschlinge injicirt oxals. Natron entsprechend **11,2** mg Oxals.
Wiedergewonnen aus dem Tagesharne

am 1. Versuchstage	4 mg +	7,68 mg
2. „	4 mg +	2,24 mg
3. „	4 mg +	1,90 mg
statt **11,2** wiedergefundene Oxalsäure =		**11,82** mg

2. Versuch.

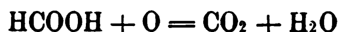
Der Vortag liefert an Oxalsäure als Normalausscheidung 6,4 mg
Injection von oxalsaurem Natron, entsprechend **25,6** mg Oxals.
Aus dem Harne wiedergewonnen Plus über die Normalausscheidung

am 1. Tag	2,4 mg
„ 2. „	17,6 mg
„ 3. „	6,8 mg
statt **25,6** wiedergefundene Oxalsäure =	**26,8** mg

Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass ja die tägliche Oxalatausscheidung kleinen Schwankungen unterworfen ist, wären die Versuche auch noch beweisend, wenn sie beträchtlicher differiren würden. Um so sicherer zeigen beide, dass selbst kleine Mengen Oxalsäure, nach Resorption vom Darme aus unverändert ausgeschieden werden. Diese Vorfrage ist somit im Sinne Gaglio's erledigt.

III. *Oxydation der Aethanderivate.*

Während das niedrigste Glied der Fettsäurereihe, die Ameisensäure im Thierkörper nur nach dem Schema



$$HCOOH + O = CO_2 + H_2O$$

oxydirt werden kann, liegen bei dem nächsten Gliede homologer Säuren, der Essigsäure, bereits mehrere Möglichkeiten vor. Wie wird die mit dem Carboxyl verbundene Methylgruppe oxydirt? Abspaltung derselben mit temporärem Uebergange im Formiat ist nicht anzunehmen, denn es müsste bei den grossen verarbeitbaren Essigsäuremengen zur Formiatausscheidung kommen, was eben nicht der Fall ist. Verwandlung derselben zur Oxalsäure findet ebenfalls nicht statt. Es wurden daher die oben entwickelten, möglichen Zwischenproducte: Glykolsäure,

Glyoxylsäure und einige nahestehende Verbindungen auf ihr Verhalten im Thierkörper geprüft. Extra corpus führt die Oxydation dieser Stoffe zu Oxalsäure. Hier sei noch angeführt, dass nach Margulies[1]) Oxydation der Essigsäure in alkalischer Lösung zu Oxalsäure, in saurer zu $CO_2 + H_2O$ führt.

3. Versuch.

7½ Kilo-Hündin liefert am

27. Januar 140 ccm Harn mit 0,0048 g Oxalsäure. Sodann 5 g glykolsaures Natron; nach einer halben Stunde schwankt das Thier beim Stehen mit dem Vorderkörper, kauert sich dann schlafsüchtig zusammen.

28. Januar 300 ccm Harn mit 0,0043 g Oxalsäure.

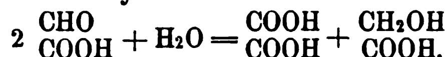
30. Januar 5 g Natrium glycolic. in Wasser gelöst.

31. Januar 340 ccm Harn mit 0,0048 g Oxalsäure.

Da die Bemühungen, aus einem aliquoten Theile des Harns durch Aetherextraction Glykolsäure oder ein Umwandlungsproduct derselben zu erhalten, vergeblich gewesen sind, so ergiebt sich aus diesem Versuche (da eine so lösliche Substanz sicher völlig aus dem Darme resorbirt wird, wie auch aus der leichten Schlafsucht des Versuchsthieres hervorgeht): Glykolsäure wird vom Organismus ohne Oxalsäure zu bilden oxydirt.

Die weiteren Versuche hatten das Verhalten der Glyoxylsäure festzustellen.

Von den Eigenschaften, die zur Beurtheilung der Befunde und zur Wiedererkennung unverändert durch den Körper gegangener Säure von Bedeutung sind, nenne ich folgende: die Glyoxylsäure ist unzersetzt destillirbar; durch Kochen der alkalischen Lösung entsteht Oxalsäure und Glykolsäure:



$$2\,\begin{matrix}CHO\\COOH\end{matrix} + H_2O = \begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2OH\\COOH.\end{matrix}$$

Diese Reaction tritt in einer von Natriumcarbonat alkalisch reagirenden Lösung auch bei 12stündigem Stehen und bei einer Temperatur von 38° nicht ein, selbst dann nicht, wenn stundenlange Belichtung durch die Sonne stattgefunden hat.

Aus glyoxylsaurem Kalke, den ich Herrn. Dr. Boettinger in Darmstadt verdanke, wurde das Natriumsalz dargestellt.

4. Versuch.

Ein 9,9 Kilo-Hund liefert am 29. Januar 720 ccm Harn mit 1,2 mg Oxalsäure. Am 30. Jan. Vorm. 10 h. erhält er 2,29 g glyoxylsaures Natron in 100 ccm. Am Nachm. 4 h. 1020 ccm Harn mit 0,11 mg Oxalsäure. 300 ccm dieses Harns werden nach Schwefelsäurezusatz destillirt, das gesammelte

1) Chem. Centralbl. 1894. I. Nr. 26. S. 1143.

Destillat wird eingeengt, dann mit Natronlauge gekocht: Die Lösung giebt keine Oxalsäurereaction.

Unveränderte Glyoxylsäure geht nicht in den Harn über.

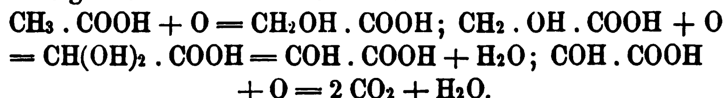
5. Versuch.

Ein 6,3 Kilo schwerer Hund liefert am 1. Versuchstag früh 240 ccm. Harn mit 4,3 mg Oxalsäure. Er erhält sodann 1,25 g glyoxylsaures Natron.

2. Tag 262 ccm Harn mit einem Plus von 14,2 mg Oxalsäure
3. " 500 ccm " " " " " 4,8 mg "

Die Bestimmung der Gesammtacidität der Destillate der Harne gab am 1. Tage 7 ccm $^1/_{10}$ N.-NaOH, am 2. Tage 5 ccm $^1/_{10}$ N.-NaOH, somit keine Aenderung.

Ich halte mich hiernach für berechtigt, auch die Glyoxylsäure bis zu Dosen von 2 g als für den Körper verbrennbar annehmen zu dürfen. Die Gleichung $C_2H_4O_2 + 4\,O = 2\,CO_2 + 2\,H_2O$ löst sich somit in folgende Zwischenstadien auf:



$$CH_3 . COOH + O = CH_2OH . COOH; \; CH_2 . OH . COOH + O$$
$$= CH(OH)_2 . COOH = COH . COOH + H_2O; \; COH . COOH$$
$$+ O = 2\,CO_2 + H_2O.$$

Es muss somit, da es nach Essigsäureaufnahme niemals zur Formiat- und Oxalatausscheidung kommt, im Glyoxylsäurestadium zur Spaltung der Kohlenstoffkette kommen, und die Glyoxylsäure wäre danach die directe Vorstufe der Kohlensäure. Da Glykolsäure und noch mehr Glyoxylsäure bei der Oxydation im Reagensglas leicht in Oxalsäure übergeht, so ist in der hier beobachteten Verbrennbarkeit selbst so grosser Gaben von 5, resp. 2 g wieder ein die Eigenart thierischer Oxydation charakterisirender Fall gegeben.

Zur Vervollständigung der Kenntniss der Oxydirbarkeit einfach zusammengesetzter Gruppen wurden noch Versuche mit Glyoxal, Glyoxalbisulfit, Aethylenglycol angestellt. Das Glyoxal (von Schuchardt bezogen), $= \begin{matrix} CHO \\ \dot{C}HO \end{matrix}$ erwies sich als giftig. Zu 0,2 g subcutan gegeben, tödtete es einen 7 Kilo schweren Hund. Per os bewirkte es so heftiges Erbrechen, dass alle quantitativen Versuche missglückten. Selbst in der Bisulfitverbindung ist dieser Aldehyd giftig: 0,7 g davon tödteten ein Kaninchen von 1050 g Gewicht in 24 Stunden.

6. Versuch.

Fast 10 Kilo schweres Thier. Die zwei dem Versuchstage vorausgehenden Tage lieferten 1100 ccm Harn mit 0,0174 mg Oxalsäure.

Am Versuchstage $5^1/_2$ h. 2,5 g Glyoxalsbisulfit.

Um $6^1/_2$ h. tritt minimales, einmaliges Erbrechen auf, das Thier frisst das Erbrochene wieder.

Am nächsen Tage enthält der Harn 0,0137 g Oxalsäure.
Am zweit- und drittnächsten Tage keine Oxalsäure.

7. Versuch.

3 Kilo-Hund. Harn vom 21. und 22. giebt 0,0019 mg Oxalsäure. Am 22. 6 h. Abends 1,5 g Glyoxal-Natriumbisulfit. 23. kein Harn. 24. 340 ccm Harn. Zur Untersuchung auf unverändertes Glyoxal werden 150 ccm eingedampft, mit Alkohol aufgenommen, der Rückstand der alkoholischen Lösung in Wasser gelöst mit essigsaurem Natron und Phenylhydrazin geprüft: Keine Reaction. Rothfärbung mit Cyankalium bleibt ebenfalls aus. Ferner werden 25 ccm mit Schwefelsäure destillirt. Das Destillat reagirt auf Lackmuspapier nicht sauer.

Unverändertes Glyoxal war also im Harne nicht nachweisbar, ebensowenig eine abnorme Oxalatausscheidung.

Ausserhalb des Körpers wird Glyoxal (s. Beilstein 3. Aufl. I. S. 965) von verdünnter HNO_3 zu Glyoxylsäure, von concentrirter zu Oxalsäure oxydirt.

Aethylenglycol $C_2H_4(OH)_2$ giebt bei der Oxydation mit Salpetersäure Glykolsäure und Oxalsäure, daneben entsteht Glyoxal- und Glyoxylsäure. Da das Glyoxal als giftig befunden worden war, so war es interessant, die physiologischen Wirkungen des Glykols zu beobachten: es erwies sich aber selbst nach grossen Dosen als indifferent.

8. Versuch.

4500 g schweres Thier. Am 31. März 250 ccm Harn mit 6,7 mg Oxalsäure. Sodann 4 ccm (oxalsäurefreies) Glykol in Wasser gelöst.

1.	April	160 ccm	Harn mit	80 mg Oxalsäure.
2.	"	100 ccm	" "	51,6 mg Oxalsäure.
3.	"	115 ccm	" "	13,4 mg Oxalsäure.

Das giebt als Summe nach Abzug der dreitägigen normalen Oxalsäuremengen **0,1349** g Oxalsäure.

9. Versuch.

3900 g schweres Thier. Am 7. Februar 290 ccm Harn mit 5,4 mg Oxalsäure. Sodann 5 ccm Glykol.

8.	Februar	440 ccm	Harn mit	169 mg Oxalsäure.
9.	"	120 ccm	" "	18,2 mg Oxalsäure.
10.	"	265 ccm	" "	10,4 mg Oxalsäure.

Das giebt nach Abzug dreitägiger Normalzahl **0,1825** g Oxalsäure.

Das Aethylenglykol giebt somit zu einer erheblichen Oxalatausscheidung Anlass. Es lässt sich hieraus folgern, dass es ähnlich wie bei der Oxydation extra corpus in eine Reihe von Oxydationsproducten überführt wird. Die Oxalsäure als ein solches intermediäres Product gelangt zur Ausscheidung. Vielleicht verarbeiten nicht alle

Organe den Glykol gleichmässig, es wäre nicht unmöglich, durch Versuche mit Organbrei oder mit durchbluteten Organen gerade jenes ausfindig zu machen, welches diesen Stoff statt complet zu verbrennen, in Oxalsäure überführt.

Die Ursache der beträchtlichen Oxalsäurebildung nach Glykolaufnahme muss in der Symmetrie dieses Moleküls vermuthet werden: $\begin{matrix} CH_2 . OH. \\ \dot{C}H_2 . OH. \end{matrix}$ Setzt die Oxydation gleichzeitig an beiden CH_2-Gruppen ein, so muss es zur Bildung der symmetrischen Oxalsäure kommen. Beginnt die Oxydation einseitig, dann ist durch das Glykolsäure- und Glyoxylsäurestadium hindurch die völlige Verbrennbarkeit ermöglicht. Der dem Aethylenglykol homologe α-Propylenglykol wird bei Besprechung der Schicksale zweibasischer Säuren besprochen werden.

IV. *Stoffe der Propanreihe.*

α) Malonsäure $CH_2 . (COOH)_2$.

Von den zur Erkennung dieser Säure und ihrer Unterscheidung von der Oxalsäure benutzbaren Eigenschaften sei das Verhalten einer 1 Proc. neutralen Lösung derselben angeführt.

Chlorcalcium ruft in der Kälte, selbst nach NH_3-Zusatz keinen Niederschlag hervor, hingegen erzeugt es nach Alkoholzusatz sofort einen mächtigen Niederschlag. Bleiacetat bewirkt einen in der Wärme und Essigsäure löslichen Niederschlag. Chlorbaryum bewirkt erst nach Ammoniakzusatz in der Wärme unlöslichen Niederschlag. Concentrirtes Aluminiumsulfat ruft selbst in 0,05 proc. Lösung einen dichten, in der Wärme löslichen Niederschlag hervor. Zur Wiedergewinnung von Malonsäure aus Harn empfiehlt es sich, denselben bei neutraler Reaction einzudampfen, nach Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether auszuschütteln, den im Wasser aufgenommenen Rückstand mit Chlorcalcium zu versetzen [Trennung von Oxalsäure], das Filtrat mit Alkohol auszufällen. Nach neuerlichem Zersetzen des Kalksalzes mit Schwefelsäure und Aufnehmen mit Aether, Verdunstenlassen, krystallisirt die Säure in grossen Nadeln aus.

Die ersten Versuche gingen dahin, festzustellen, ob die Malonsäure unter Oxalatbildung verbrannt wird. Ohne die einförmigen Protocolle des näheren anzuführen, sei nur berichtet, dass bei einer 3½ Kilo schweren Hündin nach 2 g Malonsäure die vorher 0,0009 g pro die betragende Oxalsäuremenge 0,0020 am nächsten, 0,0032 am zweitnächsten Tage, bei einer 20 Kilo schweren Hündin nach 3,3 g noch 0,00038 g, 0,0136, resp. 0,0003 betrug. Diese Zahlen beweisen, dass der thierische Organismus Malonsäure nur in verschwindender

Menge in Oxalsäure verwandelt, womit gewiss die Thatsache der physiologischen Indifferenz der Malonsäure [1]) im Verhältnisse zu ihren niedrigeren Homologen in Beziehung steht.

Eine zweite Versuchsreihe lehrte, dass nach Malonsäurefütterung ein kleiner Theil derselben unverändert in den Harn übergeht. Hierfür einen Beleg.

10. Versuch.

9,9 Kilo schweres Thier liefert am 12. Febr. 1020 ccm Harn. Aus 200 ccm desselben werden einige Milligramme einer krystallinischen Säure durch Aetherextraction gewonnen. Sodann 3,08 g Malonsäure. Aus dem Harne desselben Tages (280 ccm), und aus dem des nächsten (920 ccm) wird nach oben angeführtem Verfahren 0,293 einer krystallinischen weissen Säure gewonnen. Dieselbe zeigte, die oben angeführten Reactionen der Malonsäure, gab aber nicht die Reaction mit $AgNO_3$ auf Mesoxalsäure (s. Beilstein. Bd. I. S. 787).

Da Tartronsäure mit $CaCl_2$ eine Trübung giebt, die sich beim Erwärmen flockig abscheidet, ein Verhalten, das die gewonnene Säure vermissen liess, so muss ich das Product als unveränderte Malonsäure ansprechen. Berücksichtigt man den Umstand, dass das Thier auf einmal eine grosse Menge (über 3 g) der Säure erhalten hatte, so beweist der Versuch, dass der Körper ein beträchtliches Oxydationsvermögen für Malonsäure besitzt.

β) Tartronsäure $CH.OH\,(COOH)_2$.

Die Tartronsäure ähnelt in ihren Eigenschaften sehr der Malonsäure und wird nach dem gleichen Verfahren wie jene aus dem Harne gewonnen. Ihr Verhalten zu Chlorbaryum (Ndschlg., löslich in viel kochendem Wasser), zu Bleiacetat (Ndschlg.) zu Chlorcalcium (Opalescenz, die beim Kochen dichter wird), dient zur Identificirung.

Ich reagirte in den Harnen auf unveränderte Tartronsäure, auf Mesoxalsäure, auf Oxalsäure und Ameisensäure. Es fand sich in 2 Versuchen, wo 1 g und 2,08 g Tartronsäure verfüttert wurde, in dem Harne Oxalsäure und Ameisensäure in normalen Mengen, aus den Calciumniederschlägen wurden nur 3—4 mg einer Säure gewonnen, die nicht Tartronsäure war.

γ) Mesoxalsäure.

Obwohl bei keinem der vorigen Versuche Mesoxalsäure im Harne als intermediäres Product ausgeschieden worden, somit ihre völlige Verbrennbarkeit wahrscheinlich war, so habe ich dennoch speciell mit dieser Substanz einige Versuche gemacht.

1) J. F. Heymans, Du Bois-Reymond's Archiv. 1892. p. 168.

Die Mesoxalsäure wurde nach Deichsel[1]) aus alloxansaurem Baryum dargestellt. Aus ihr wurde durch Versetzen mit einer concentrirten Lösung von essigsaurem Natron und Alkohol das Natronsalz gewonnen. In 2 Versuchen, in denen Mengen von 2,11 g, und 1,75 g mesoxalsaures Natron an Hunde von 5,6, resp. 5,1 Kilo verabreicht wurden, konnte aus dem Harne auch nicht eine Spur Mesoxalsäure (durch Ausschütteln mit Aether aus dem eingeengten angesäuerten Harne) wieder erhalten werden. Eine Aenderung der Oxalsäureausscheidung im Vergleiche zur Norm war ebenfalls nicht eingetreten.

δ) Brenztraubensäure $CH_3 . CO . COOH$.

Diese Säure wird durch Salpetersäure zu Kohlensäure und Oxalsäure oxydirt, durch Chromsäure zu Kohlensäure und Essigsäure. Zu ihrem Nachweis ist neben der Fällbarkeit mit Chlorcalcium und Chlorbaryum auf Alkoholzusatz noch das Verhalten zu salzsaurem Phenylhydrazin zu benutzen, mit dem sie einen krystallinischen Niederschlag bildet. Da es möglich wäre, dass diese Säure als Mesoxalsäure in den Harn übergeht, so sei angeführt, dass mesoxalsaures Silber beim Kochen mit Wasser in Kohlensäure, Oxalsäure und Silber zerfällt, und dass diese Säure ammoniakalische Silberlösung reducirt. In 2 Versuchen, bei denen 1 g und 2 g Brenztraubensäure verfüttert wurde, fand sich jedoch gar kein abnormes Product im Harne. Oxalsäure- und Ameisensäurewerthe blieben im Bereiche der Norm.

ε) Glycerinsäure.

Diese Säure $CH_2 . OH . CH . OH . COOH$ bildet beim Kochen mit conc. Kalilauge Oxalsäure und Milchsäure, ein Verhalten, das neben der Unlöslichkeit in Aether zur Identificirung benutzt werden kann. Obwohl nun in 2 Versuchen Mengen von 3, resp. 4 g den Versuchsthieren gegeben wurde, trat keine unveränderte Glycerinsäure in den Harn über. Ebenso negativ war die Verarbeitung der Aetherextracte des Harns auf Mesoxalsäure. Hingegen erhielt man mit Chlorbaryum, allerdings erst nach Alkoholzusatz, eine deutliche flockige Fällung. Die geringen Mengen verhinderten die Feststellung der Natur dieser Substanz.

ζ. 1. 2. Propylenglykol $CH_3.CH.OH.CH_2OH$.

Da diese Substanz von Platin zu Milchsäure, von Salpetersäure zu Oxalsäure und Glykolsäure, von Chromsäure zu Essigsäure oxydirt wird, so wurde beim Versuche auf unverändertes Glykol, sowie

1) Journal f. prakt. Chemie. 1864. Nr. 17. S. 293.

noch auf die genannten Verbindungen reagirt. Die Oxalsäureausscheidung war vor und nach dem Versuche (2 g Glykol per os) dieselbe.

Hingegen fand sich im Aetherextracte der Harn etwa 0,1 g einer Säure deren Bleisalz dem Bleilactat ähnliche Löslichkeitsverhältnisse bot. Der Bleigehalt von 74,8 Proc. Pb entsprach jedoch nicht dem milchsauren Blei (70,16 Proc. Pb).

Es erwiesen sich somit alle untersuchten Propanderivate (drei verkettete Kohlenstoffgruppen mit einfacher Bindung) selbst grammweise als völlig verbrennbar.

V. Derivate der Butanreihe.

Versuche mit Weinsäure ($C_4H_6O_6$), und zwar Rechtsweinsäure oder gewöhnlicher Weinsäure.

11. Versuch.

7,2 Kilo schwerer Hund liefert am 28. December 275 ccm Harn, wovon 100 ccm bei der Formiatbestimmung 1,1 mg Ameisensäure lieferten. 100 ccm enthielten keine Oxalsäure. 12 h. 3 g Weinsäure als Natronsalz.

29. 500 ccm Harn, davon liefern 100 ccm 2,5 mg Ameisensäure. Bei der Oxalatbestimmung scheiden sich statt oxalsaures Calcium grosse Krystalle in beträchtlicher Menge aus, die, umkrystallisirt, die Casselmann'sche Silberreaction geben, sich in kalter Natronlauge lösten, beim Erwärmen als gallertartiger Niederschlag ausfielen, mit Kaliumcarbonat zerlegt als Kalisalz mit Essigsäure und Alkohol krystallinisch ausfielen.

Die Weinsäure war theilweise unverändert durch den Organismus gegangen.

12. Versuch.

6 Kilo schweres Thier. 2. December 410 ccm Harn; in 100 ccm keine Oxalsäure. 11 h. 4 g Weinsäure, neutralisirt, per os.

3. December 640 ccm Harn; 200 ccm derselben geben nach derselben Methode 0,7298 g bei 100° getrockneten Calciumsalzes, somit auf die Tagesmenge 2,3353 g des Salzes (entsprechend **1,8** g Weinsäure). Da dieses Calciumtartrat mit Calciumoxalat verunreinigt sein musste, so wurde im nächsten Versuche die quantitative Bestimmung der unverändert durchgegangenen Weinsäure nach der Methode von Weigert[1]) (Titration des aus dem Kalksalze erhaltenen Kalitartrats) durchgeführt.

13. Versuch.

4250 g schweres Thier. 2tägige Harnmenge = 570 ccm. In 100 ccm derselben ist keine wägbare Menge Oxalat nachweisbar. 2 g Weinsäure, neutralisirt, subcutan.

Am anderen Tage 150 ccm Harn, aus dem **0,69** g unveränderte Weinsäure gewonnen wurde.

---

1) Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XXIII. S. 357.

14. Versuch.

6,4 Kilo schwere Hündin erhält am 8. früh 3,16 g weinsaures Natron per os. Abends 220 ccm Harn. Die Bestimmung wird diesmal so vorgenommen, dass der Harn eingeengt mit Kaliacetat und Alkohol und Essigsäure versetzt wird. Der aufs Filter gebrachte und mit Alkohol säurefrei gewaschene Niederschlag wird in Wasser gelöst, mit Chlorcalcium und Essigsäure versetzt. Am nächsten Tage werden die grossen, durchsichtigen Krystalle abfiltrirt, getrocknet gewogen. Aus 100 ccm Harn wurden 0,9385 g Calciumtartrat, somit in der Tagesmenge 1,71 g unveränderte Weinsäure gefunden. Oxydirt wurden 1,45 g.

In einem anderen Versuche oxydirte eine 4,5 Kilo schwere Hündin 1,6 g von 2,0 g Weinsäure.

Die Methodik der Weinsäurebestimmung im Harne bedarf noch der Verbesserung, ich habe jedenfalls eher etwas zu wenig als zu viel wiedergefunden, so dass ein noch grösserer Theil des Tartrats, als meine Zahlen anzeigen, den Körper unverändert passirt.

Diese Versuche zeigen das unerwartete Resultat, dass die Weinsäure für den thierischen Körper nur in beschränktem Umfange angreifbar ist. Was für den Hund erwiesen, gilt auch für das Kaninchen, wie mich eigene Versuche belehrten. Einer Erklärung der Ausscheidung als Folge gesteigerter Diurese stehen die täglichen Harnvolumina entgegen; hingegen tritt beim Menschen nach Aufnahme von 4 und 8 g weinsaurem Natron keine nachweisbare Menge desselben im Harne auf.

Ich verfütterte nunmehr Substanzen, von denen nach der chemischen Constitution zu vermuthen war, dass sie bei der Oxydation Weinsäure geben müssen:

$2\frac{1}{2}$ g Erythrit ($CH_2OH.CH.OH.CH.OH.CH_2.OH$)

per os einem Hunde gereicht, führten jedoch zu keiner Tartratausscheidung durch den Harn.

Auch Bernsteinsäure ($COOH.CH_2.CH_2.COOH$) und Aepfelsäure ($COOH.CH_2.CH.OH.COOH$)

liessen, wenn sie auch in grossen Dosen (3 g oder 10 g) gereicht wurden, keine Weinsäure oder ein anderartiges Zwischenproduct der Oxydation in den Harn übertreten.

Auch von der Zuckersäure wäre eine intermediäre Weinsäurebildung zu erwarten gewesen, sowohl nach der Constitution, als auch nach dem Verlaufe der Oxydation ausserhalb des Körpers, denn E. Fischer und Crossley[1]) haben durch Oxydation dieser Säure bei 0° thatsächlich Weinsäure erhalten.

---

1) Ber. d. Deutschen chem. Ges. Bd. XXVII. S. 394.

Allein der Thierversuch verlief wieder negativ. 5 g zuckersaures Natron an einen 4 1/2 Kilo schweren Hund verfüttert, liessen weder Zuckersäure und Weinsäure, noch Oxalsäure in abnormer Menge in den Harn übertreten.

Die im Vorstehenden gemachte Erfahrung, dass die Weinsäure für den thierischen Organismus wenig angreifbar, Erythrit, Aepfel- und Bernsteinsäure hingegen völlig verbrennbar sind, beweisen, dass bei ihrer Oxydation Weinsäure nicht gebildet wird. Diese Thatsache ist für die Vorstellungen über den oxydativen Abbau des Zuckers von Wichtigkeit. Intermediäre Stadien die zur Weinsäurebildung führen, sind ebenso auszuschliessen wie Bildung von Aethylenglykol oder Oxalsäure bei Oxydation von anderen Kohlenstoffketten. Auch ist diese Thatsache ein neuerlicher Beweis, dass es nicht gestattet ist, Einzelheiten des thierischen Verbrennungsprocesses nach Analogien beurtheilen zu wollen. Es muss für jeden Einzelfall der Versuch gemacht werden.

Die Resultate vorstehender Untersuchung sind folgende:

1. Die Oxalsäure ist im Thierkörper auch nach Aufnahme per os unzerstörbar. (Gegen Marfori im Sinne Gaglio's entschieden.)

2. Die bei der Oxydation der Aethanderivate als auftretend angenommenen Säuren, Glykolsäure, Glyoxylsäure, sind in relativ grossen Mengen im Körper zerstörbar, ohne, wie bei der Oxydation, extra corpus Oxalsäure zu bilden.

3. Die höchst oxydirte Säure dieser Reihe, die im Körper verbrennbar ist, die Glyoxylsäure, ist als nächste Vorstufe der Kohlensäure zu betrachten.

4. Glykol ist für den Körper nur theilweise ohne Oxalsäurebildung verbrennbar.

5. Malonsäure, Tartronsäure, Mesoxalsäure, Glycerinsäure sind verbrennbar, somit ihre intermediäre Bildung bei der thierischen Verbrennung möglich.

6. Weinsäure vermag der Hunde- und Kaninchenorganismus nur in geringem Umfange zu verbrennen.

März 1896.

XXIII.

Arbeiten aus dem pharmak. Institut der deutschen Universität zu Prag.

52. Ueber Bildung des Harnstoffes durch Oxydation.

Von

Franz Hofmeister.

I. Entwicklung der Lehre von der Bildung des Harnstoffes.

Die Lehre von der Harnstoffbildung im Thierkörper lässt in ihrer geschichtlichen Entwicklung 2 Versuchsrichtungen hervortreten, denen wir unsere einschlägigen Kenntnisse verdanken, den Versuch am Thiere, welcher bestimmt war, die Stoffe kennen zu lernen, die in den Organismus eingeführt, hier zur Entstehung des Harnstoffes führen, sodann das chemische Experiment, welches durch Nachahmung des vitalen Vorganges dessen chemischen Charakter klarstellen sollte.

Sobald sich die Einsicht Bahn gebrochen hatte, dass der Stickstoff der eingeführten stickstoffhaltigen Nährstoffe zum weitaus überwiegenden Theile in Form von Harnstoff zur Ausscheidung kommt, musste die naheliegende Vorstellung Boden gewinnen, dass in diesen Nährstoffen, also besonders in den Eiweisskörpern der Harnstoff oder eine ihm sehr nahestehende chemische Verbindung vorgebildet enthalten sei. Die künstliche Zerlegung der Eiweissstoffe und des Leimes durch Säuren, Alkalien und Oxydationsmittel, wie sie zuerst von Liebig's Schülern, Bopp, Hinterberger, Guckelberger, später von Anderen ausgeführt wurde, bestätigte diese Vermuthung nicht, denn die gefundenen Spaltungsproducte vor Allem Leucin, Tyrosin, Glykokoll, denen sich später Asparagin- und Glutaminsäure anreihten, lassen in ihrem chemischen Baue keine nähere Beziehung zum Harnstoffe erkennen. Erst die Mittheilung A. Béchamp's[1]), wonach durch Oxydation mit übermangansaurem Kalium die Gewinnung von Harnstoff aus Eiweiss gelungen sein sollte, schien diese Lücke auszufüllen und wurde von den Physiologen als eine willkommene

1) Liebig's Annalen. Bd. C. S. 247.

Erklärung des im Leben statthabenden Vorganges begrüsst. Indess währte es nicht lange, dass auf Grund von Nachuntersuchungen erst Staedeler[1]), bald darauf Subbotin[2]) Béchamp's so bestimm, lautende, aber ungenügend belegte Behauptung als irrig erklärte. Auch als Béchamp 14 Jahre später[3]) seine Angaben wiederholtet mit neuen, aber wiederum unzulänglichen Daten vertheidigte und durch E. Ritter[4]), allerdings in wenig überzeugender Weise, Unterstützung fand, führten Nachprüfungen (Loew[5]), Tappeiner[6])) zu ganz negativen Ergebnissen. Von da ab galt die Béchamp'sche Angabe für endgültig widerlegt.

Nur für einen bestimmten kleinen Theil des Eiweissstickstoffes ist seitdem die Möglichkeit einer unmittelbaren Betheiligung an der Harnstoffbildung nachgewiesen worden. Drechsel[7]) gelang es, aus Eiweissstoffen Lysatin, und aus diesem durch Hydrolyse Harnstoff zu gewinnen. Seit Hedin[8]) aus der Hornsubstanz eine mit Arginin identische oder ihm doch äusserst ähnliche Base dargestellt hat, kann auch dieses als Muttersubstanz des Harnstoffes[9]) in Frage kommen. Immerhin handelt es sich da nur um einen kleinen Bruchtheil des im Eiweiss enthaltenen Stickstoffes. Auf Grund der von Schützenberger bei Zersetzung der Proteïnstoffe mit Baryt erhaltenen Kohlensäurequantität berechnete Drechsel die Menge des auf diese Art aus Eiweiss abzuspaltenden Harnstoffes bestenfalls auf 10 Proc. des Gesammtstickstoffes.

Das regelmässige Auftreten der Amidosäuren bei der Spaltung des Eiweisses, wie auch deren gelegentliches Auftauchen im Harne bei Störungen des Stoffwechsels, veranlassten dann Schultzen und Nencki[10]), den Organismus auf seine Fähigkeit zu prüfen, Glykokoll, Leucin und Tyrosin in Harnstoff überzuführen. Glykokoll und Leucin wurden nahezu gänzlich in Harnstoff umgewandelt, und dasselbe

1) Journal f. prakt. Chemie. Bd. LXXII. S. 251.

2) Chemisches Centralbl. 1865. S. 593.

3) Compt. rend. Vol. LXX. p. 866 u. LXXIII. p. 1323.

4) Compt. rend. Vol. LXXIII. p. 1219.

5) Journal. f. prakt Chemie. N. F. Bd. II. S. 289.

6) Journal f. prakt. Chemie. N F. Bd. IV. S. 408, auch Verhandlungen der Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig. Math. naturw. Kl. 1871. S. 171.

7) Ber. d Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig. Math. physikal. Klasse. Sitzung am 1. August 1890.

8) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XX. S. 186.

9) Vgl. E. Schulze und A. Likiernik, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXIV. S. 270.

10) Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. II. S. 566 und Zeitschr. f. Biologie. Bd. VIII. S. 124.

konnte bald darauf v. Knieriem[1]) für Asparaginsäure zeigen. Da diese Amidosäuren nur ein Stickstoffatom enthalten, so zwang diese Erfahrung zu der Annahme, dass bei der Bildung des 2 Stickstoffatome enthaltenden Harnstoffes die Aufnahme eines Ammoniakrestes erfolgt, somit ein synthetischer Vorgang, bezüglich dessen Schultzen und Nencki vermuthungsweise auf das vorhergehende Auftreten von Zwischenstufen, als: Cyansäure, Carbaminsäure oder Cyanamid hindeuten.

Zur Aufklärung dieses Verhaltens versuchte es Drechsel[2]), den im Thierkörper sich abspielenden Vorgang durch Oxydation von Glykokoll, Leucin und Tyrosin mit Hülfe von übermangansaurem Ammon nachzuahmen. Als Endproducte fanden sich Oxaminsäure, Carbaminsäure, Oxalsäure und Kohlensäure, aber kein Harnstoff.

Die Befunde von Schultzen und Nencki gaben überdies zu Untersuchungen in einer neuen Richtung Anstoss. Schultzen[3]) theilte Beobachtungen mit, wonach beim Hunde nach Fütterung von Sarkosin statt des Harnstoffes die dem Sarkosin entsprechende Uramidosäure zur Ausscheidung kommen sollte.

Fand auch diese Angabe bei sorgfältiger wiederholter Nachprüfung keine volle Bestätigung, so behielt doch die zu Grunde liegende Vorstellung Recht, denn Salkowski[4]) und Andere vermochten die Entstehung von Uramidosäuren im Thierkörper zwar nicht für Sarkosin, wohl aber für andere Amidosäuren sicherzustellen. Der dabei stattfindende Vorgang setzt die Anlagerung einer $CONH_2$-Gruppe an die NH_2-Gruppe der Amidosäuren voraus. Wie Schultzen selbst hervorhob, müsste eine Anlagerung der -$CONH_2$-Gruppe an ein aus Ammoniak entstandenes -NH_2 unmittelbar Harnstoff ergeben, eine Vorstellung, welche die Harnstoffbildung im Thierkörper mit der Wöhler'schen Synthese aus Ammoniumcyanat ($CON.NH_4$) in nächste Beziehung bringt.

In Betreff der Uramidosäuren vermochte die chemische Synthese, den physiologischen Vorgang anscheinend mit sehr ähnlichen oder gar gleichen Mitteln nachzuahmen. Cyansäure lagert sich, wie Salkowski[5]), Hoppe-Seyler, Baumann[6]) und Andere zeigten,

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. X. S. 263.

2) Berichte d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Mathem.-naturw. Klasse 1875. S. 172.

3) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. V. S. 578.

4) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. VI. S. 744 und Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. VII. S. 93.

5) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. VI. S. 1191.

6) Ebenda. Bd. VII. S. 34.

mit Leichtigkeit schon bei Körpertemperatur an Amidosäuren unter Bildung von Uramidosäuren an, und Hoppe-Seyler machte diese Thatsache zum Ausgangspunkte seiner „Cyansäuretheorie“, wonach die muthmaasslich im intermediären Stoffwechsel auftretende Cyansäure den Bildungsstoff für Harnstoff und Uramidosäuren darstellen sollte.

Der grosse Fortschritt, der in dieser Erkenntniss lag, wurde, ehe er einen nachhaltigen Einfluss auf die einschlägige Forschung ausüben konnte, von einem weiteren noch grösseren überholt, dem Nachweise, dass Ammonsalze unter bestimmten Bedingungen im Thierkörper glatt in Harnstoff übergehen. Dieses zuerst von v. Knieriem[1]) angegebene, von E. Salkowski[2]) und J. Munk[3]) bestätigte Verhalten fand dann durch Hallervorden[4]) seine endgültige Feststellung. Schmiedeberg[5]), dem dieser Theil unserer Kenntnisse zum grössten Theile die jetzt herrschende Fassung verdankt, wies darauf hin, dass fortan auch für den aus Eiweiss und Amidosäuren entstehenden Harnstoff das bei der Oxydation derselben auftretende Ammoniak die Zwischenstufe sein dürfte, und nahm keinen Anstand, auch für den Kohlenstoff des Harnstoffes eine gleiche Unabhängigkeit von seiner Herkunft in Anspruch zu nehmen. Seiner Auffassung nach zerfallen die stickstoffhaltigen Verbindungen, in denen sich die NH_2-CH_2-Gruppe findet, im Organismus unter Bildung von Kohlensäure und Ammoniak, aus denen dann durch Synthese alsbald Harnstoff hervorgeht.

Diese Auffassung konnte sich von vornherein auf eine bereits gelungene chemische Synthese stützen, denn Basarow[6]) hatte bereits durch Erhitzen von carbaminsaurem und gewöhnlichem kohlensauren Ammon, allerdings erst bei 130—140°, Harnstoff dargestellt.

Der nähere Vorgang bei der im Thierkörper anzunehmenden Anhydrirung konnte in zweierlei Art gedacht werden. Entweder verliert normales Ammoncarbonat mit einem Schlage 2 Wassermoleküle [$CO_3(NH_4)_2 - 2H_2O = CO(NH_2)_2$], oder es erfolgt die Anhydrirung in zwei getrennten Schritten, indem das Carbonat durch Verlust eines H_2O zuerst zu Carbamat ($CO_2NH_2NH_4$), und dieses erst durch neuerliche H_2O-Abspaltung in Harnstoff übergeht.

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. X. S. 263.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 1.
3) Ebenda. Bd. II. S. 29.
4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. X. S. 124.
5) Ebenda. Bd. VIII. S. 1.
6) Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. I. S. 283.

Die letztere Form der Anhydrirung wurde von Drechsel[1]) besonders hervorgehoben. Derselbe hatte, wie erwähnt, bei Oxydation von Glykokoll und Leucin mit übermangansaurem Ammon Carbaminsäure gefunden, machte dann deren Anwesenheit im Blute wahrscheinlich und knüpfte daran die Vermuthung, dass aus 2 Molekülen carbaminsauren Natrons im Thierkörper mit Hülfe eines Fermentes Harnstoff und kohlensaures Natron hervorgehen, änderte aber später, als die Function des Ammoniaks als Harnstoffbildner nachgewiesen war, seine Meinung dahin, dass das im Organismus allenthalben durch Zusammentreffen von Ammoniak und Kohlensäure im Entstehungszustande sich bildende Ammoncarbamat die eigentliche Muttersubstanz des Harnstoffes darstellt. Verständlicher wird der physiologische Vorgang der Anhydrirung durch diese Vorstellung kaum. Der erste Schritt derselben, die Bildung von carbaminsaurem Ammon aus Kohlensäure und Ammoniak vollzieht sich in anorganischem, wie in organisirtem Substrate gleich leicht, der zweite, physiologisch allein bedeutsame Schritt vom carbaminsauren Ammon zum Harnstoffe ist somit unter den im Thierkörper gegebenen Bedingungen, ob man vom Carbonat oder dem Carbamat ausgeht, gleich schwer erklärlich.

Ueberblickt man die ganze Entwickelung der Lehre von der Harnstoffbildung, so findet man, dass mit fortschreitender experimenteller Erkenntniss der chemischen Mitwirkung physiologischer Kräfte ein immer grösserer Spielraum zugewiesen wurde. War man ursprünglich geneigt, infolge der vitalen Bildung des Harnstoffes aus Eiweiss allgemein die Praeexistenz einer harnstoffbildenden Atomgruppe im Eiweiss anzunehmen, so räumt Schmiedeberg's Anhydridtheorie dem Organismus gewissermaassen ein unbedingtes Verfügungsrecht über die darin frei werdenden Kohlensäure- und Ammoniakmoleküle ein und erklärt so in einfacher Weise, warum die relative Menge des als Harnstoff ausgeschiedenen Stickstoffes (beim Menschen etwa 86 Proc.) trotz ausserordentlich grosser Verschiedenheit der Nahrung eine auffallende Beständigkeit aufweist. Weiter geht aus diesem Entwicklungsgange hervor, dass die naheliegende und ursprünglich auch gehegte Vorstellung von der Betheiligung der Oxydation an der Harnstoffbildung immer mehr in den Hintergrund trat und schliesslich auf die Annahme beschränkt wurde, dass die Oxydation die zur Harnstoffbildung benöthigte Kohlensäure beistellt.

---

1) Berichte d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 1875. S. 172, dann Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. XXII. S. 476.

II. Oxydation von Fettkörpern in ammoniakalischer Lösung und Verfahren zum Nachweise des dabei entstehenden Harnstoffes.

Die Erkenntniss, dass in den Organismus eingeführtes kohlensaures und pflanzensaures Ammon glatt in Harnstoff übergeht, führte nothwendig zu der Vorstellung, dass auch im Laufe der physiologischen Zersetzungsvorgänge andauernd Ammoniak aus stickstoffhaltigen Nährstoffen und Gewebebildnern abgespalten, aber sofort in dem Maasse, als er entsteht, durch Umwandlung in Harnstoff unschädlich gemacht wird. Die weitere Folgerung, dass die im Körper stattfindenden Oxydationsvorgänge somit in einer Lösung statthaben, welche die Betheiligung des Ammoniaks an den intermediären Oxydationsvorgängen möglich macht, veranlasste mich, eine Anzahl als Harnstoffbildner bekannter, später aber auch ganz anderer Stoffe auf ihre in ammonhaltiger Lösung zu erhaltenden Oxydationsproducte zu untersuchen und dabei besonders auf das Auftreten von Harnstoff zu achten. Der Vermuthung, dass in solcher Weise die Harnstoffsynthese zu erreichen wäre, stand allerdings die Angabe Drechsel's entgegen, dass bei der Oxydation von Amidosäuren mit übermangansaurem Ammon kein Harnstoff gebildet wird. Doch war zu bedenken, dass zur Zeit, da Drechsel jene Angabe machte, die Schwierigkeiten des Nachweises kleiner Harnstoffmengen in grösseren Flüssigkeitsvolumen und die Wege, sie zu umgehen, nicht so genau bekannt waren, wie dies jetzt, namentlich dank den einschlägigen Bemühungen v. Schröder's[1]), der Fall ist. Bei diesen Oxydationsversuchen wurde auf Einhaltung einer 40° nicht übersteigenden Temperatur und Abwesenheit von freiem fixen Alkali das Hauptgewicht gelegt. Eine weitere im Beginne eingehaltene Regel, durch reichlichen Salzzusatz der Hydratation entgegenzuarbeiten, erwies sich später als entbehrlich.

Der Gang der Oxydationsversuche war im Allgemeinen der folgende. Die zu oxydirende Substanz wurde in gewogener Menge (meist 5, seltener 10 g) in Wasser, wo es nöthig war unter Beihülfe von Ammoniak, gelöst, mit einer gesättigten Lösung von schwefelsaurem Ammon, dann mit Kaliumpermanganat, zum Schlusse mit freiem Ammoniak versetzt. Die Menge des Permanganates war auf Grund der Formel so gewählt, dass sie nahezu ausreichte, die betreffenden Stoffe gänzlich in Kohlensäure, Wasser und Harnstoff überzuführen. Als Grundlage der Berechnung diente die Annahme, dass Uebermangansäure bei Oxydation in alkalischer Lösung in Mangansuperoxydhydrat übergeht. Die zugesetzte Menge Ammonsulfat war wiederum so bemessen, dass sie reichlich hinreichte, um das fixe Alkali des Permanganates als Sulfat zu binden.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XV. S. 364.

Die beim Zusammenbringen der Flüssigkeit mit der Chamäleonlösung eintretende Reaction war je nach der Natur der gewählten Substanz von sehr ungleicher Lebhaftigkeit. Trat rasche Erwärmung ein, so wurde die Reaction durch Verdünnen und Kühlen mit kaltem Wasser gemässigt. Die Zeit, die zur völligen Entfärbung der Chamäleonflüssigkeit benöthigt war, schwankte von einer Viertelstunde bis zu mehreren Tagen und musste in letzterem Falle öfter durch anhaltendes Erwärmen auf 40° abgekürzt werden. Dann wurde von dem abgeschiedenen Braunstein abfiltrirt und die stark ammoniakalisch riechende Flüssigkeit in Glasschalen mit ebenem Boden bei 40—50° bis nahe zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Krystallbrei wurde noch warm in 96 proc. Alkohol gut vertheilt und damit 10—12 Stunden stehen gelassen. Die dann auskrystallisirten Sulfate liessen sich durch Coliren gut von der alkoholischen Lösung trennen, der Rest der ihnen anhaftenden Flüssigkeit wurde nahezu gänzlich durch Abpressen gewonnen. Nach nochmaligem Eindunsten verblieb ein manchmal syrupöser, öfter krystallinischer Rückstand, der neuerlich mit 96 proc. Alkohol aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit dem halben Volum Aether versetzt und stehen gelassen, wobei der Rest der Sulfate und der grösste Theil der etwa durch Oxydation entstandenen Nitrate auskrystallisirte. Die alkalisch-ätherische Lösung liess beim Eindunsten auf ein möglichst kleines Volum einen Rückstand, der durch Zusammenbringen eines Tröpfchens mit einer gleichen Menge concentrirter Salpetersäure auf einem Objectträger auf die Gegenwart von Harnstoff geprüft wurde. Trat bei dieser vorläufigen Probe nicht sofort Ausscheidung des für salpetersauren Harnstoff typischen, schuppenförmigen, unter dem Mikroskop aus Plättchen von charakteristischer Form bestehenden Niederschlages ein, so wurde der Rückstand mit wenig absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit dem halben Volum Aether versetzt, nach längerem Stehen von dem etwa neuerlich ausgeschiedenen Niederschlage abfiltrirt, die alkohol-ätherische Lösung neuerlich eingedunstet und auf Harnstoff geprüft. War auch jetzt kein Harnstoff nachweisbar, so wurde das ganze Vorgehen nochmals wiederholt, und falls auch jetzt die Harnstoffreaction in der zum Syrup eingeengten Flüssigkeit ausblieb, der Ausfall des Oxydationsversuches als negativ verzeichnet.

Für den Fall, dass die Probe mit Salpetersäure die Anwesenheit von Harnstoff wahrscheinlich gemacht hatte, wurde zunächst die Beseitigung der Fehlerquellen dieser sehr charakteristischen, aber auch trügerischen Reaction angestrebt.

In dieser Richtung sei bemerkt, dass schon die vorgängige Behandlung mit Aetheralkohol der Gefahr, salpetersaure Salze (z. B. salpetersaures Kali) für salpetersauren Harnstoff anzusehen, vorbeugte. Von Salzen ging unter den von mir eingehaltenen Verhältnissen nur etwas salpetersaures Ammoniak in den Aetheralkohol über, dasselbe giebt aber selbst in concentrirtester Lösung mit Salpetersäure keine Krystalle, ja Krystalle von salpetersaurem Ammon lösen sich direct in darauf gebrachter concentrirter Salpetersäure auf. Beachtenswerth ist hingegen als Fehlerquelle das Verhalten etwa vorhandener Salze der Benzoësäure oder krystallisirbarer hoher Fettsäuren, sowie des Hexamethylentetramins. Sind diese Substanzen durch Oxydation entstanden, so begleiten sie den Harnstoff

bei dem angeführten Darstellungsverfahren, und bei Zusatz von Salpetersäure scheidet sich dann ein Niederschlag der freien Säuren oder des salpetersauren Hexamethylentetramins aus, der beim ersten Anblicke für salpetersauren Harnstoff gelten kann, wenn auch die mikroskopische Untersuchung sofort den Irrthum aufklärt. Natürlich wird aber dadurch die Erkennung daneben wirklich vorhandenen Harnstoffes sehr erschwert oder unmöglich gemacht. In solchen Fällen, wo Benzoësäure oder Fettsäuren gegenwärtig waren, wurde die wässrige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt, der Rückstand mit Ammoniak alkalisch gemacht, bei niederer Temperatur zur Trockne gebracht, mit Alkohol aufgenommen und im Uebrigen neuerdings wie früher behufs Nachweises des Harnstoffes behandelt.

Hexamethylentetramin, dessen störendes Auftreten mir nur bei Verarbeiten von Formaldehyd aufstiess, lässt sich der ammoniakalischen Harnstofflösung leicht durch Chloroform entziehen.

Neben der Salpetersäurereaction kamen auch die anderen qualitativen Harnstoffreactionen zur Verwendung. Die meisten stehen ihr jedoch an Zuverlässigkeit weit nach. Nur die Ueberführung in Biuret oder Cyanursäure und der daran sich schliessende Nachweis dieser Körper durch die charakteristischen Kupferreactionen sind an Beweiskraft der Salpetersäureprobe überlegen. Sie erheischen aber eine ziemliche Menge Substanz annähernd reiner Beschaffenheit, so dass es in diesem Falle vorzuziehen ist, den einmal krystallinisch erhaltenen Harnstoff vollends zu reinigen und durch Schmelzpunkt-, sowie Stickstoffbestimmung zu identificiren. Diesen Weg habe ich auch, wenn auch nicht in allen Fällen, wo die vorläufige Untersuchung Harnstoff angezeigt hatte, so doch in einer Anzahl davon, nämlich dort eingeschlagen, wo mir dies für die theoretische Deutung der Harnstoffbildung besonders erforderlich schien.

Hierbei kam mir der Umstand zu Statten, dass sich bei sorgfältigem und namentlich sparsamem Arbeiten selbst wenige Centigramme Harnstoff leicht in untadelhaften Krystallen gewinnen lassen.

Da die Alkoholätherauszüge je nach der Natur der oxydirten Substanz den Harnstoff in verschiedener Weise verunreinigt enthalten, konnte das Verfahren nicht in allen Fällen dasselbe sein. In seinen Hauptzügen ging es darauf aus, die aus dem Alkoholätherauszuge erhaltene concentrirte Harnstofflösung von etwa vorhandenen, durch verdünnte Säure, Aether, oder Chloroform zu beseitigenden Beimengungen in oben angegebener Weise zu befreien, aus der so erhaltenen, eventuell mit Ammoniak neutralisirten und neuerlich durch Einengen, Aufnehmen mit Alkohol und Aether gereinigten Lösung den Harnstoff durch gekühlte Salpetersäure auszufällen, und diesen aus dem Nitrate rein darzustellen. Dabei wurde darauf gesehen, dass die wässrige Lösung, aus der durch Salpetersäure der Harnstoff gefällt werden sollte, möglichst concentrirt und völlig klar war. Der Niederschlag wurde nach mehrstündigem Stehen in der Kälte unter Nachspülen mit der abfliessenden Mutterlauge auf ein Glaswollfilter gebracht, darauf nach völligem Ablaufen der Mutterlauge zunächst mit salpetersäurehaltigem Aceton, dann mit Aceton und Aether, schliesslich mit reinem Aether ausgewaschen. Nach Verdunsten des Aethers blieb der salpetersaure Harnstoff als weisse oder nur schwach gelbliche, trockene

Krystallmasse zurück, die nun mit wenig warmem Wasser versetzt, mit kohlensaurem Baryt gut angerührt und damit zur Trockne eingedunstet wurde. Der Rückstand wurde mit warmem absoluten Alkohol ausgezogen, dieser nach dem Erkalten mit dem halben Volum Aether versetzt, nach längerem Stehen abfiltrirt und neuerlich eingeengt. Dabei krystallisirte Harnstoff in den charakteristischen Prismen aus. Zur weiteren Reinigung wurde er in sehr wenig Wasser gelöst und in einem kleinen Bechergläschen der spontanen Verdunstung überlassen, wobei er sich in compacten, langen, farblosen Prismen ausschied. Von den anhaftenden Resten einer gelblich gefärbten syrupösen Mutterlauge wurde er durch wiederholtes Uebergiessen mit einigen Tropfen bis zu 1 ccm warmen Acetons befreit. Dieses nahm die Mutterlauge auf, ohne die gröberen Krystalle merklich anzugreifen, und wurde abgegossen. Der rückständige Harnstoff wurde dann durch Auflösen in wenig Wasser und Wiederholung des Vorganges gänzlich rein gewonnen. Für die Gewinnung kleiner Harnstoffmengen in reinem Zustande erwies sich auch hier die Vermeidung höherer Temperaturen beim Eindampfen, sowie der längeren Einwirkung von saurer oder alkalischer Reaction als maassgebend.

Betreffs der Schmelzpunktbestimmung sei bemerkt, dass ich den Schmelzpunkt reinen, aus käuflichem Präparat dargestellten Harnstoffes zu 132 bis 133° (uncorr.) gefunden habe. Ljubavin[1]) giebt ihn für synthetischen Harnstoff zu 132°, Nebelthau[2]) für aus Froschharn gewonnenen zu 132—134° an.

Die Stickstoffbestimmung geschah nach Kjeldahl, mit der selbstverständlichen Abweichung, dass bei der Zersetzung mit Schwefelsäuremischung der Zusatz eines die Oxydation vermittelnden Stoffes als überflüssig unterlassen wurde.

III. Uebersicht der Versuche.

Bei der Auswahl der Stoffe, welche auf ihre Fähigkeit, bei der Oxydation Harnstoff zu bilden, untersucht werden sollten, ging ich aus naheliegenden Gründen zunächst von solchen aus, bei denen ein positives Ergebniss allenfalls vermuthet werden konnte. Als sich ein solches überraschend oft einstellte, zog ich zunächst ferner liegende stickstoffhaltige und dann auch stickstofffreie Substanzen in den Bereich der Untersuchung. Da eine Durchprüfung aller etwa in den Thierkörper mit der Nahrung eingeführter oder gar nur gelegentlich versuchshalber beigebrachter Stoffe nach dieser Richtung nicht in meiner Absicht lag, auch eine Häufung namentlich negativer Resultate keine weiteren Aufschlüsse versprach, steckte ich der Arbeit nach Durchprüfung von rund 40 verschiedenen Stoffen ein Ziel, zumal schon die ermittelten Thatsachen ein Urtheil darüber ermöglichten, welche chemische Constitution die Bildung von Harnstoff durch Oxydation erwarten lässt, und welche nicht.

1) Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. III. S. 305.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. S. 130.

Ich theile diese Versuche im Nachstehenden tabellarisch mit. Dort, wo der Nachweis des Harnstoffes bloss durch qualitative Reactionen erfolgte, ist weiter keine Bemerkung hinzugefügt. Dort, wo Schmelzpunkt- und Stickstoffgehalt bestimmt wurde, sind die betreffenden Versuchsdaten angegeben. Die untersuchten stickstoffhaltigen Substanzen sind zuerst, dann die stickstofffreien, und zwar nach Kohlenstoff- und Sauerstoffgehalt geordnet, angeführt.

Cyanwasserstoff. Verwendet wurde Cyankalium. Harnstoff reichlich.

Rhodanwasserstoff. Verwendet Rhodankalium. Viel Harnstoff.

Formamid. Wenig Harnstoff.

Aethylamin. Kein Harnstoff.

Acetonitril. Kein Harnstoff.

Acetamid. Kein Harnstoff.

Glykokoll. Viel Harnstoff. Schmelzp. 132°, N gefunden 46,84 Proc.

Oxaminsäure. Harnstoff. Schmelzp. 131,5°, N gefunden 46,8 Proc. (berechnet 46,67).

Oxamid. Kein Harnstoff.

Asparaginsäure. Viel Harnstoff.

Asparagin. Viel Harnstoff.

Succinamid. Kein Harnstoff.

Leucin. Harnstoff. Schmelzp. 133°.

Glutin (käufliche reinste Gelatine). Harnstoff.

Eieralbumin, reines. Viel Harnstoff. Schmelzp. 132°.

Methylalkohol. Viel Harnstoff. Schmelzp. 132°.

Formaldehyd. Kein Harnstoff (viel Hexamethylentetramin).

Ameisensäure, als Natronsalz. Kein Harnstoff.

Kohlensäure. Verwendet wurde käufliches reines kohlensaures, also carbamathaltiges Ammon. Kein Harnstoff.

Da auch in allen anderen negativ verlaufenen Oxydationsversuchen massenhaft Kohlensäure und, durch Einwirkung dieses auf Ammoniak, Carbaminsäure entstanden sein musste, so sind auch diese Versuche ein Beleg dafür, dass Ammoncarbonat und Carbamat unter den gegebenen Verhältnissen keinen Harnstoff bilden.

Aethylalkohol. Kein Harnstoff.

Acetaldehyd. Kein Harnstoff.

Essigsäure. Kein Harnstoff.

Aethylenglykol. Wenig Harnstoff. Schmelzp. 131,5°.

Glykolsäure. Harnstoff.

Glyoxylsäure. Verwendet das Kalksalz. Kein Harnstoff.

Glyoxal. Kein Harnstoff.

Oxalsäure, als Ammonsalz. Kein Harnstoff.

Aceton. Wenig Harnstoff.

Propionsäure. Kein Harnstoff.

Milchsäure. Viel Harnstoff. Schmelzp. 132°.

Malonsäure. Kein Harnstoff.

Glycerin. Kein Harnstoff.

Buttersäure. Kein Harnstoff.

Bernsteinsäure. Kein Harnstoff.

Aepfelsäure. Harnstoff.

Weinsäure. Viel Harnstoff. Schmelzp. 132°, N gefunden = 46,4 Proc.

Traubenzucker. Kein Harnstoff.

Pyrogallol. Harnstoff. Schmelzp. 133°.

In einigen Versuchen habe ich nebenbei die Menge des reinen und trockenen Harnstoffnitrats bestimmt, was zur annähernden Beurtheilung der entstehenden Harnstoffquantität von Belang ist.

So lieferten 10 g Glykokoll 3 g Harnstoff als Nitrat, 10 g Oxaminsäure bloss 0,7 g, 20 g Weinsäure 0,7 g, 5 g Leucin 0,2 g, 39 g reines Eieralbumin 2,0 g.

Da die angewandte Darstellungsmethode keine quantitative Ausbeute verbürgt, auch das Oxydationsverfahren nicht nach der Richtung einer maximalen Harnstoffgewinnung ausgearbeitet war, bleiben die angeführten Zahlen um eine vorläufig nicht zu schätzende Grösse gegen die unter den günstigsten Bedingungen wirklich gebildeten Harnstoffmengen zurück.

Der Nachweis von Harnstoff unter den Oxydationsproducten des Eiweisses stellt sich in meinen Versuchen als naturgemässe Folge der Thatsache dar, dass die Amidosäuren, welche die Proteïnstoffe aufbauen helfen, z. B. Leucin und Asparaginsäure, selbst Harnstoffbildner sind. Ob Béchamp bei seinen vielbesprochenen Versuchen in der That jemals Harnstoff unter der Hand gehabt hat, kann auf Grund meiner Versuche, die nach einem anderen Verfahren ausgeführt wurden, weder bejaht, noch verneint werden. In Betreff der von ihm benutzten Nachweismethode kann ich nach meinen Erfahrungen nur den von Staedeler und Anderen geäusserten Bedenken beipflichten. Einen ausreichenden Beweis hat er für seine Behauptung jedenfalls nicht beigebracht.

IV. Abhängigkeit der Harnstoffbildung von der chemischen Natur der oxydirten Substanz.

Aus den angeführten Versuchsergebnissen lassen sich folgende Sätze betreffend der oxydativen Bildung des Harnstoffes ableiten:

1. Bei Oxydation von organischen Substanzen in wässriger ammoniakalischer Lösung bei niederer Temperatur ist Harnstoff ein häufig und oft in erheblicher Menge auftretendes Endproduct.

2. Unter diesen Verhältnissen führt nicht bloss die Oxydation von stickstoffhaltigen, sondern auch von stickstofffreien Substanzen zur Harnstoffbildung. Im letzteren Fall findet durch doppelte Amidirung ein Uebergang von der Reihe stickstofffreier zu stickstoffhaltigen Substanzen statt.

3. Die Fähigkeit der Harnstoffbildung ist zumeist auf bestimmte chemische Gruppen beschränkt. So erwiesen sich als der Harnstoffsynthese unfähig von stickstoffhaltigen Körpern: Aethylamin, Acetonitril, Acetamid, Oxamid, Succinamid, von stickstofffreien Substanzen: Formaldehyd, Ameisensäure, Kohlensäure, Aethylalkohol, Acetaldehyd, Essigsäure, Glyoxylsäure, Glyoxal, Oxalsäure, Propionsäure, Malonsäure, Glycerin, Buttersäure, Bernsteinsäure, Traubenzucker.

Hingegen geben Harnstoff: a) bestimmte Methanderivate; Cyanwasserstoff, Rhodanwasserstoff, Formamid und Methylalkohol:

b) sämmtliche Amidosäuren einschliesslich der Proteïnstoffe: Glykokoll, Leucin, Asparaginsäure, Asparagin, Leim, Eieralbumin;

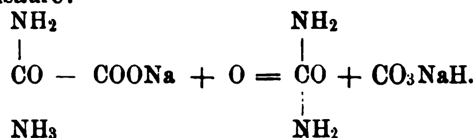
c) sämmtliche Oxysäuren der Fettreihe: Glykolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure;

d) zwei mehratomige Alkohole: Glykol, Pyrogallol;

e) Aceton;

f) Oxaminsäure.

4. Die Bildung des Harnstoffes vollzieht sich unter Verhältnissen, die eine Anhydrirung ausschliessen. Die dabei stattfindende Synthese kann somit nur als eine durch den Oxydationsvorgang selbst vermittelte — als eine oxydative Synthese — angesehen werden. Der nähere Vorgang dabei lässt sich bei den stickstoffhaltigen Substanzen am einfachsten dahin auffassen, dass einerseits ein durch Oxydation entstandener, die Amidgruppe enthaltender Rest NH_2CO-, andererseits ein durch Oxydation des Ammoniaks entstandener NH_2-Rest im Entstehungszustande zusammen treten. Zum Beispiele im Falle der Oxaminsäure:



$$\begin{matrix} NH_2 \\ | \\ CO - COONa \\ \\ NH_3 \end{matrix} + O = \begin{matrix} NH_2 \\ | \\ CO \\ \vdots \\ NH_2 \end{matrix} + CO_3NaH.$$

Diese Vorstellung findet eine gewichtige Stütze in der Thatsache, dass mit der Oxydation des Kohlenstoffes auch eine solche des Ammoniaks einhergeht, wie dies in der reichlichen Bildung von Salpetersäure, namentlich bei längerer Dauer der Reaction zu Tage tritt.

Hier und in ähnlichen Fällen liefert das freie Ammoniak des Reactionsgemisches die eine NH_2-Componente des Harnstoffes, die Oxaminsäure (ebenso das Glykokoll u. s. w.) die zweite NH_2-Componente und die CO-Gruppe.

Bei Abwesenheit freien Ammoniaks vermag übrigens die Oxaminsäure beide Stickstoffcomponenten des Harnstoffes zu liefern, indem sie zum Theile in oxalsaures Ammoniak übergeht, nur dass dann die einmal entstandene Oxalsäure für die Harnstoffbildung ausser Betracht bleibt. Es giebt sonach Stoffe, welche beide Componenten des Harnstoffes, die NH_2- und CO-Gruppe, wenn auch nicht nothwendig aus einem Moleküle, zu liefern vermögen, daneben andere, welche nur die Stickstoffcomponente abgeben, so vor Allem Ammoniak, aber auch alle leicht unter Ammoniakbildung zerfallenden, für sich aber der Harnstoffbildung unfähigen Substanzen, z. B. Acetamid, endlich solche, welche nur die Kohlenstoffcomponente (CO) beisteuern können — wie dies für sämmtliche stickstofffreie Substanzen gilt, die bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff geben.

In Betreff der Bildung der Kohlenstoffcomponente lassen die mitgetheilten Ergebnisse eine merkwürdige Abhängigkeit von der Constitution der Muttersubstanz erkennen. Methyl- und Carboxylgruppen, die an Kohlenstoff gebunden sind, also: $CH_3 - C\equiv$ und $\equiv C - COOH$ vermögen nicht zur Harnstoffbildung beizutragen, während ihr die bei Amido- und Oxysäuren gewöhnliche Anordnung $- CHNH_2 - COOH$ und $- CHOH - COOH$ äusserst günstig ist. Die Säureamidgruppe $- CONH_2$, die Nitrilgruppe $- CN$, die Alkoholgruppe $- CH_2OH$ sind nur in den einfachsten Kohlenstoffverbindungen befähigt, die zur Harnstoffbildung benöthigte CO-Gruppe abzugeben, so beim Formamid und der Oxaminsäure, der Blausäure, dem Methylalkohol und dem Aethylenglykol.[1])

Entwickelt man nach Analogie der bekannten chemischen Oxydationsvorgänge nähere Vorstellungen über die Natur der bei oxydativem Abbau der Reihe nach entstehenden Stoffe, so gelangt man bei stickstoffhaltigen Substanzen immer wieder auf dieselben Endglieder, deren Bildung jener des Harnstoffes vorangehen muss. Cyansäure (CONH), Formamid ($HCONH_2$)

1) Das Verhalten des Pyrogallols stellt hier eine Ausnahme dar, die sich aus dem raschen Zerfalle desselben erklären dürfte.

und Oxaminsäure ($CONH_2 . COOH$). Für die Befähigung der — $CONH_2$-Gruppe zur Harnstoffbildung scheint der Umstand maassgebend zu sein, dass ihre freie Valenz nicht bereits durch Sauerstoff (wie in der Carbaminsäure), sondern durch einen für Sauerstoff angreifbaren, und zwar leicht angreifbaren Rest gesättigt ist. Ist letzteres nicht der Fall, so liegt die Wahrscheinlichkeit vor, dass die einer Hydrolyse sehr zugängliche Gruppe — $CONH_2$ früher zerfällt, ehe es zur Anlagerung des zweiten NH_2 kommt. So ist z. B. im Acetamid (CH_3CONH_2) die CH_3-Gruppe nachweislich für Oxydationsmittel schwer angreifbar, es kommt dann eher zur Bildung von essigsaurem Ammon als zur Abspaltung und Oxydation der CH_3-Gruppe, womit der Harnstoffbildung ein Riegel vorgeschoben ist, da die Essigsäure zu einer solchen nicht befähigt.

Hingegen macht die Anwesenheit einer — NH_2 oder — OH-Gruppe an dem dem Carboxyl benachbarten Kohlenstoffatome, wie im Glykokoll und der Glykolsäure, diese für Oxydationsmittel leicht angreifbar. Es ist dies direct aus der in solchen Fällen (z. B. der Essigsäure gegenüber) sehr rasch verlaufenden Reaction mit Permanganat zu ersehen. Für Glykokoll ist übrigens die Ueberführbarkeit in Oxaminsäure durch R. Engel[1]) und Drechsel[2]) nachgewiesen. Es erfolgt somit in diesem Falle zunächst die Oxydation der — CH_2NH_2-Gruppe zur — $CONH_2$-Gruppe, dann erst die Abspaltung des Carboxyls und der Eintritt des — NH_2.

V. Vergleich der Harnstoffbildung durch Oxydation mit dem entsprechenden Vorgange im Thierkörper.

Die mitgetheilten Befunde regen zu mannichfachen Ueberlegungen nach physiologischer Seite hin an. Da, wie oben auseinandergesetzt, die Bedingungen, die bei der künstlichen Oxydation eingehalten werden, den im Thierkörper gegebenen vergleichbar sind, so lohnt es sich, zu untersuchen, inwiefern die gewonnenen Erfahrungen mit den im Organismus gefundenen Thatsachen in Uebereinstimmung stehen.

Nach der eingangs gebotenen Uebersicht hat der Thierversuch neben den Proteïnstoffen auch die Amidosäuren und die Ammonsalze, letztere, soweit sie nicht an unverbrennliche Säuren gebunden sind, als Vorstufen des Harnstoffes ergeben. Genau die gleichen Stoffe haben sich auch im Oxydationsversuche als Harnstoffbildner ergeben.

Dem gegenüber sind stickstoffhaltige Substanzen bekannt, welche, in den Thierkörper eingeführt, trotz naher Verwandtschaft zum Harnstoffe zum grössten Theile unverändert ausgeschieden werden, so Acetamid[3]) und Oxamid.[4]) Es ist bemerkenswerth, dass gerade diese Stoffe auch beim chemischen Versuche keinen Harnstoff bildeten.

1) Compt. red. Vol. LXXIX. p. 808.

2) Ber. d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math.-nat. Kl. 1875. S. 172.

3) Schultzen und Nencki, a. a. O.

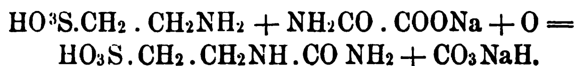
4) W. Ebstein und A. Nicolaier, Verh. des VIII. Congresses für innere Medicin 1889. S. 69ff.

Ferner wäre nach Analogie mit Methylalkohol zu erwarten gewesen, dass Formaldehyd ein Harnstoffbildner ist. In ammoniakalischer Lösung geht aber bekanntermaassen Formaldehyd rasch in das schwer angreifbare Hexamethylentetramin über. Es blieb denn auch die Harnstoffbildung aus, was wiederum daran erinnert, dass Nicolaier[1]) den unveränderten Uebergang von innerlich gereichtem Hexamethylentetramin in den Harn beobachtet hat.

Im Hinblicke auf das Verhalten der Säureamide erscheint die Beobachtung, dass die so nahestehende Oxaminsäure auf chemischem Wege Harnstoff giebt, fast als ein Widerspruch. Ueber das Schicksal der Oxaminsäure im Thierkörper ist nichts Näheres bekannt. Von vornherein war bei der grossen Leichtigkeit, mit welcher sie namentlich in alkalischer Lösung in Oxalsäure und Ammoniak zerfällt, zu erwarten, dass sie sich im Thierversuche als giftig erweisen und zu einer reichlichen Ausscheidung von Oxalat Veranlassung geben würde. Indessen ergaben Versuche, die Herr Dr. Leo Schwarz im hiesigen Laboratorium ausführte, dass Oxaminsäure im Thierkörper, soweit sie angegriffen wird, ohne erhebliche vorgängige Oxalatbildung in Harnstoff übergeht, demgemäss selbst in grossen Gaben ungiftig ist.

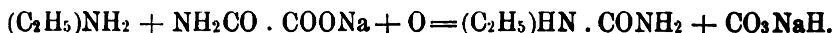
In allen angeführten Fällen zeigt sich eine Uebereinstimmung zwischen Thierversuch und dem chemischen Experimente, welche lehrt, dass die gewählte chemische Versuchsanordnung den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper besser nachzuahmen gestattet, als bisher möglich war, daher auch die dabei gemachten Wahrnehmungen umgekehrt wieder zur Deutung des vitalen Vorganges herangezogen werden dürfen.

Auch das Auftreten der Uramidosäuren lässt sich ohne weiteres mit den entwickelten Vorstellungen vereinen. In diesem Falle lagert sich die verfügbare $CONH_2$-Gruppe statt an NH_3 an eine Amidosäure an, z. B. bei der Bildung der Uramidoisaethionsäure aus Taurin genau nach derselben Regel, wie sie oben beispielsweise für Ammoniak und Oxaminsäure als wahrscheinlich hingestellt wurde:



$$HO^3S.CH_2 . CH_2NH_2 + NH_2CO . COONa + O =$$
$$HO_3S.CH_2.CH_2NH.CO\,NH_2 + CO_3NaH.$$

Gleich verständlich ist nach dieser Vorstellung die Bildung des Aethylharnstoffes aus Aethylamin[2])



$$(C_2H_5)NH_2 + NH_2CO . COONa + O = (C_2H_5)HN . CONH_2 + CO_3NaH.$$

1) Deutsche med. Wochenschr. Bd. XXI. S. 541.

2) Vgl. Schmiedeberg, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 1.

Während der Vergleich der experimentellen und vitalen Harnstoffbildung, soweit es sich um stickstoffhaltige Substanzen handelt, der Prüfung am Thiere gut zugänglich ist, stellt sich die Sache viel ungünstiger für stickstofffreie Substanzen. Das Harnstoffbildungsvermögen der Glykolsäure, Aepfelsäure, Weinsäure, des Methylalkohols u. s. w. ist im Experimente gewissermaassen ein facultatives. Nur im Falle ihnen Ammoniak ausreichend zu Gebote steht, bilden sie bei Oxydation Harnstoff, sonst gehen sie einfach in Kohlensäure und Wasser über. Ein gleiches ist von ihrem Verhalten im Thierkörper zu erwarten. Tritt hier bei ihrer Verbrennung Ammoniak an sie heran, so werden sie Harnstoff liefern, sonst aber nicht. Sie werden daher auch nicht die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes vermehren. Bei dieser Sachlage kann man zweifelhaft sein, ob im Thierkörper stickstofffreie Substanzen an der Harnstoffbildung irgend einen Antheil nehmen. Immerhin liegt schon jetzt eine Thatsache vor, die einer solchen Vorstellung günstig ist, die ungleiche Giftigkeit der Ammonsalze. Boehm und Lange[1]) bezeichnen Chlorammonium als das giftigste Ammonsalz, ihm folgt das Carbonat. Nach Marfori[2]) vertragen Hunde Ammoniak bei intravenöser Injection von milch- und weinsaurem Salz in mehr als doppelter Dosis als in Form von Carbonat. Bei Pflanzenfressern ist der Unterschied nicht ganz so gross, aber immerhin sehr auffällig. Geht man mit Marfori von der Voraussetzung aus, dass die Grösse der giftigen Dosis von der Fähigkeit des thierischen Organismus abhängt, das eingeführte Ammoniak in den ungiftigen Harnstoff umzuwandeln, so lässt sich dieser Sachverhalt jetzt dahin deuten, dass Salmiak die Umwandlung in Harnstoff gar nicht oder nur in beschränktem Umfange gestattet, das Carbonat zwar die Stickstoffcomponente des Harnstoffes liefert, aber hinsichtlich der Kohlenstoffcomponente auf die Mitwirkung der im Organismus sich abspielenden Spaltungen angewiesen ist, das Lactat und Tartrat aber dem Organismus neben dem benöthigten Ammoniak zugleich ein zur Bildung der Kohlenstoffcomponente besonders geeignetes Material zuführen. Die Giftigkeit der Ammonsalze nimmt danach anscheinend in dem Maasse ab, als sie günstigere Bedingungen für eine rasche Entgiftung durch Harnstoffbildung bieten.

Gestattet der Vergleich der oxydativen Harnstoffbildung mit dem entsprechenden Vorgange im Thierkörper anschaulichere Vorstellungen über die Art dieses Vorganges zu gewinnen, so giebt er auch eine

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. II. S. 369 u. 374.

2) Ebenda. Bd. XXXIII. S. 78.

Vereinfachung für unsere Auffassung der einschlägigen durch v. Schröder festgestellten Leberfunction an die Hand. Die Annahme eines specifischen Vermögens, Harnstoff zu bilden, oder einer ausgesprochenen anhydrirenden Wirkung erscheint, wenn auch nicht widerlegt, doch entbehrlich. Dass in der Leber Zerfall von Gewebsbestandtheilen statt hat, lehrt die Natur der in der Galle auftretenden Substanzen, dass die Leber Fettkörper in besonders intensiver Weise oxydirt, hat Pohl[1]) gezeigt, dass endlich der Leber stickstoffhaltige Spaltungsproducte des Eiweisses und Ammoniak selbst durch die Pfortader zugeführt werden, ist theils allgemein angenommen, theils direct bewiesen.[2])

Die Annahme einer oxydativen Bildung des Harnstoffes aus solchem zugeführten, wie in der Leber selbst durch Spaltung und Oxydation entstehenden Material reicht somit zur ungezwungenen Deutung der bekannten Thatsachen völlig aus.

Die bisher am besten begründeten Vorstellungen von der vitalen Harnstoffbildung, die Anhydrid- und die Cyansäuretheorie, beziehen sich nur auf das letzte Glied der Vorgänge, welche zur Harnstoffbildung führen — die eigentliche Harnstoffsynthese. Ihre Schwächen liegen in entgegengesetzter Richtung. Die Cyansäurehypothese lässt den eigentlichen Entstehungsvorgang, Umlagerung des cyansauren Ammons, sehr verständlich erscheinen, aber der Nachweis des Auftretens von Cyansäure bei der Oxydation im Organismus oder unter dem physiologischen Vorgang nachgeahmten Verhältnissen steht aus; der Anhydridhypothese steht das Bildungsmaterial, Kohlensäure und Ammon, in beliebiger Menge zur Verfügung, hingegen ist der Vorgang der Anhydrirung nur durch Hinweis auf das Vorkommen analoger Synthesen, so der Hippursäurebildung, begründet. Welche von diesen und den sonst bisher entwickelten Anschauungen schliesslich Recht behalten dürfte, wäre müssig zu erörtern. Nur in Betreff der Cyansäuretheorie seien einige Bemerkungen gestattet, weil mir in dieser Richtung einschlägige neue Beobachtungen zur Verfügung stehen.

Die Cyansäuretheorie leidet, wie erwähnt, an dem Mangel, dass bisher Cyansäure nicht im Organismus aufgefunden werden konnte. Die von S. Lang[3]) beobachtete Abspaltung der CN-Gruppe aus in den Thierkörper eingeführten Nitrilen und deren Ausscheidung als

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 281.

2) Für Ammoniak erst neuerlich durch Nencki, Pawlow und Zaleski, Ebenda. Bd. XXXVII. S. 26.

3) Ebenda. Bd. XXXIV. S. 247.

Rhodan schien den Weg zur Beseitigung dieses Mangels zu weisen. Wie seit Schlieper[1]) und Guckelberger[2]) bekannt ist, liefern Leim und Eiweisskörper bei der Oxydation mit Chromsäure oder Braunstein und Schwefelsäure Fettsäurenitrile. Da die Möglichkeit, dass eine abgespaltene CN-Gruppe im Organismus durch Oxydation zu CONH wird, mindestens ebenso gross ist, wie die des wirklich nachweisbaren Ueberganges zu CNSH, so war die neuerliche Untersuchung des Organismus, namentlich der harnstoffbildenden Leber auf Cyansäure dringend geboten.

Da meine einschlägigen Versuche ein negatives Ergebniss lieferten, kann über sie in Bausch und Bogen berichtet werden.

Das angewandte Verfahren war Folgendes: Die auf Cyansäure zu untersuchende Leber wurde in basische Bleiacetlösung gebracht, welche Cyansäure als schwer zersetzliche Bleiverbindung fällt, in der Lösung zu einem gleichmässigen Brei zerrührt, nach mehrstündigem Stehen auf Eis in Alkohol von 96 Proc. eingetragen und darin gut vertheilt, dann aufs Filter gebracht und mit Alkohol, behufs Entfernung jeder Spur vorgebildeten Harnstoffes vollends ausgewaschen. Der Rückstand wurde dann durch Abpressen von Alkohol befreit und mit wässriger Ammonsulfatlösung auf dem Wasserbade 1 Stunde lang digerirt. Da bei gleicher Behandlung cyansaures Blei leicht in Harnstoff übergeht, so wurde in dem Auszuge des Rückstandes nach diesem in bekannter Weise gesucht. Bei den einschlägigen Versuchen boten nicht einmal die qualitativen Reactionen einen Hinweis auf die Anwesenheit von Harnstoff, es musste daher die Gegenwart unter diesen Verhältnissen nachweisbarer Cyansäuremengen verneint werden.[3])

Das Ergebniss war ein gleiches, ob die Leber eines im Verdauungsstadium befindlichen Hundes sofort nach Entnahme aus dem Körper oder nach 2stündigem Verweilen bei 40° in Arbeit genommen wurde. Letzterer Versuch zeigte überdies, dass auch bei den in der überlebenden Leber stattfindenden Vorgängen, wo eine Wegführung etwa neu gebildeter Stoffe wie auch der Zutritt von Ammoniak von den Organen her ausgeschlossen ist, eine Anhäufung von Cyansäure in merklichem Umfange nicht erfolgt.

Schlagender noch dürfte gegen die Betheiligung der Cyansäure an der Harnstoffbildung die Thatsache sprechen, dass es nicht gelingt, bei mit Ammoniak vergifteten Thieren durch Zufuhr von cyansaurem Natron die Vergiftungssymptome zum Schwinden zu bringen. Erfolgte die Entgiftung des bei der physiologischen Zersetzung

1) Liebig's Annalen. Bd. LIX. S. 1.

2) Ebenda. Bd LXIV. S. 39.

3) Nach Vergleichsversuchen mit Cyansäure schätze ich die bei der angewandten Versuchsanordnung nachweisbare Cyansäuremenge auf etwa 0,01 g.

im Thierkörper entstehenden Ammoniaks auf diesem Wege, so war auch bei künstlich zugeführtem Ammoniak und Cyanat die gleiche, sonst so leicht erfolgende Synthese zu erwarten. Da sie nach meinen Erfahrungen unter keinen Verhältnissen eintritt, so ist anzunehmen, dass cyansaures Salz im Organismus so rasch zersetzt wird, dass es, und zwar selbst bei Einbringung durch die Vene, nicht unverändert das Ammoniak in den Organen erreicht. Dieser leichte Zerfall der Cyansäure liess sich übrigens direct zeigen. Wurde das Natronsalz durch die Vene bei intacten Thieren eingeflösst, so traten mit zunehmender Dosis Vergiftungserscheinungen ganz ähnlicher Art wie nach Zufuhr von Ammonsalzen ein, und der Harn enthielt reichliche Mengen von kohlensaurem und carbaminsaurem Ammon.

Diese Befunde sprechen entschieden gegen die Richtigkeit der Cyansäuretheorie. Die Anhydridtheorie wird von ihnen nicht berührt. Sichere Beweismittel für eine Entscheidung zwischen ihr und der oben entwickelten Annahme der Harnstoffbildung durch oxydative Synthese liegen im Augenblicke nicht vor. Doch dürfte die Ausnutzung der beim chemischen Versuche erhaltenen Fingerzeige für den Thierversuch, namentlich die Untersuchung der Frage nach der Herkunft der Kohlenstoffcomponente, in dieser Richtung Aufschluss bringen.

XXIV.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber den Einfluss der vasomotorischen und sensiblen Nerven auf die durch Verbrühung hervorgerufene Entzündung des Kaninchenohres, sowie über die während der Verbrühung auftretenden Allgemeinerscheinungen, insbesondere die Tachypnoe.

Von

Dr. Rudolf Bunzel.

(Mit 12 Curven im Text.)

Die Frage, wieweit nervöse Einflüsse auf den Verlauf einer Entzündung bestimmend wirken können, ist gewiss eine der interessantesten der experimentellen Forschung; mit Hilfe des Experimentes können wir hoffen, ein näheres Verständniss des verschiedenen Ablaufes der durch einen Entzündungsreiz hervorgerufenen Erscheinungen zu gewinnen.

Verschiedene Forscher haben sich bald nach Auffindung der Vasomotoren für die Ohrgefässe im Halssympathicus mit dieser Frage beschäftigt. Die letzten einschlägigen Versuche rühren von Samuel[1])*) her; bei welchem auch die frühere Literatur über diesen Gegenstand citirt ist. Derselbe bediente sich des thermischen Reizes, indem er Kaninchenohren zur Hälfte in Wasser von 54° C. durch 3 Minuten eintauchte und nun auf diese Weise zunächst die Erscheinungen, wie sie sich am „Entzündungsherde" und „Entzündungshofe" entwickeln, beobachtete, in einer späteren Arbeit[2]) dann den Einfluss der Ausschaltung der Vasomotoren, dann „collateraler Anämie" und der Anästhesie des Ohres auf den Verlauf der Entzündung studirte.

Den Vorzug des thermischen Entzündungsreizes vor allen übrigen Reizqualitäten brauche ich nicht näher zu besprechen, da dies Samuel bereits ausführlich erörtert hat.

---

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen ausschliesslich thermischer Reize; bei sämmtlichen Experimenten, bei welchen es mir auf den weiteren Entzündungsverlauf ankam, wurde so vorgegangen, dass beide Ohren gleichzeitig in ein Gefäss von ca. 10 cm Höhe, in welchem sich bereits das genau temperirte Wasser befand, bis an die Ohrwurzel eingetaucht wurden; dabei stand das Gefäss, welches die Ohren aufnahm, in einem viel grösseren, welches gleichfalls mit warmem Wasser gefüllt war. Die Erwärmung des Wassers geschah derart, dass beide Gefässe gefüllt, vollständig zum Versuche vorbereitet, im Wasserbade gewärmt wurden und nun gewartet wurde, bis das Wasser im inneren Glase die geforderte Temperatur zeigte, wie ein in das innere Glas eingeführtes Thermometer zeigte, worauf beide Gefässe aus dem Wasserbade entfernt wurden. Dadurch wurde ein weiteres Steigen der Wassertemperatur über die geforderte Höhe fast stets verhindert, und ebenso ein Sinken derselben innerhalb der Zeit von 5 Minuten — solange liess ich stets den Reiz einwirken — hintangehalten. Die Temperatur selbst schwankte trotz der unbedeutenden Höhe dès inneren Gefässes am Boden und an der Oberfläche der Wassersäule bis zu 1° C.; ich hielt mich stets an eine Temperatur in den Mittelschichten des Glases.

Ich bediente mich bei den meisten Experimenten einer Wassertemperatur von 53° C.; sie reichte mir stets zum Hervorrufen einer Entzündung aus, und waren dabei die Folgen nicht so stürmische, wie ich sie — gleich im Anfange der Untersuchung — bei Verbrühung mit Wasser von 54° C. gesehen hatte.

Uebrigens sind da wesentlich individuelle Verschiedenheiten betreffs der Reaction auf den gesetzten Reiz mit im Spiele; so kam es vor, dass gleich alte und gleich grosse Thiere nicht unbeträchtliche Verschiedenheiten in der Schwere der Erscheinungen darboten. Im Allgemeinen lässt sich freilich sagen, dass bei kleineren, jüngeren Thieren schwerere Entzündungserscheinungen auftraten als bei grossen, älteren. Doch möchte ich dies nicht nur auf eine verschieden dicke Epidermislage, wie dies Samuel thut, zurückführen, vielmehr dürfte wohl die Reaction eines jugendlichen Organismus gegenüber einer Schädlichkeit von vornherein andersartig sein. Auch möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass ich z. B. einmal bei einer Verbrühung mit Wasser von 53° C. an einem sehr grossen Albinokaninchen schwerste Folgeerscheinungen beobachtete, welche sicher zur totalen Nekrose beider Ohren geführt hätten, wenn das Thier nicht schon vorher eingegangen wäre; vielleicht war dieses Thier schon vorher nicht gesund. Es wurden übrigens meist Thiere mittlerer Grösse verwendet.

Verbrühung sofort nach einseitiger Sympaticusdurchschneidung.

Es braucht wohl nicht besonders erwähnt zu werden, dass nur Versuche bei Thieren, bei welchen eine ausgesprochene Sympathicuswirkung auf die Ohrgefässe vorhanden war, berücksichtigt wurden. Nach älteren Angaben empfiehlt es sich, den linken Halssympathicus zu durchschneiden, da rechterseits häufiger die Vasomotoren einen anderen Verlauf als in der Bahn des n. Sympathicus nehmen; man erspart sich auf diese Weise eine nicht unerhebliche Anzahl vergeblicher Operationen. Bekanntlich ist nach erfolgreicher Sympathicusdurchschneidung das Ohr der betreffenden Seite injicirt, dabei sind die rhythmischen Schwankungen an den Ohrgefässen dieser Seite in Wegfall gekommen; nur ein gewisser Wechsel in der Blutfülle, entsprechend den allgemeinen Blutdruckschwankungen, ist an diesem Ohre bemerkbar. Das Ohr der anderen Seite zeigt an den Gefässen die gewöhnlichen rhythmischen Schwankungen. Während des Eintauchens nun, und zwar unmittelbar nach demselben sind beiderseits die Ohren sehr stark injicirt; die grösseren Gefässe springen leistenförmig vor, dabei hat sich eine allgemeine Hyperämie entwickelt, die jene nach Sympathicusdurchschneidung noch weit übertrifft, worauf Samuel bereits aufmerksam machte. Während bei jener die Injection sich auf die grösseren Gefässe beschränkt, ist hier noch ausserdem eine diffuse, mehr dunkelrothe Färbung des ganzen Ohres aufgetreten, welche offenbar durch Blutüberfüllung auch der Capillaren veranlasst wird. Ein Unterschied zwischen dem intacten und vasomotorisch gelähmten Ohre ist nicht bemerkbar; vielmehr ist es ganz unmöglich, jetzt, unmittelbar nach der Verbrühung an den diffus hyperämischen Ohren die Seite heraus zu finden, auf welcher der Sympathicus durchschnitten ist.

Gleich nach der Herausnahme aus dem heissen Wasser wurden die Ohren vorsichtig mit Filtrirpapier abgetrocknet, um die weitere Einwirkung des Wassers, resp. den Einfluss der Verdunstung möglichst zu beschränken. Weitere Beobachtung ergiebt nun am Ohre, dessen Sympathicus intact ist, das Eintreten einer Contraction der Ohrarterie meist nach 5 bis 8 Minuten, welche ein sehr starkes Erblassen des ganzen Ohres im Gefolge hat; diese Contraction ist nur von kurzer Dauer und macht bald wieder beträchtlicher Erweiterung mit Hyperämie des Ohres Platz. Doch dauert diese nur eine oder wenige Minuten, und nun beginnt das Spiel von neuem: Contraction der Arterie, nachfolgende Erweiterung; dabei werden die Contractionszustände wieder von längerer Dauer, und eine Viertelstunde nach Herausnahme der Ohren ist am intacten Ohre meist die Rückkehr

normaler, rhythmischer Schwankungen eingetreten. Am vasomotorisch gelähmten Ohre fehlt das Eintreten einer Contraction der Ohrarterie, doch tritt allmählich ein Abblassen ein; die diffuse Röthung wird allmählich schwächer, und nach einiger Zeit ist eigentlich nur mehr die durch Sympathicuslähmung bedingte Injection der grösseren Gefässe sichtbar.

Meist ist nach 4—6 Stunden an beiden Ohren leichte Schwellung eingetreten, dieselbe lässt sich zunächst an den locker an die Knorpelunterlage befestigten Stellen, insbesondere an den Falten der inneren Ohrfläche nachweisen, ein wesentlicher Unterschied im Auftreten und in der Stärke der Anschwellung war zu dieser Zeit nicht vorhanden.

Nach 18 Stunden fand ich die Anschwellung meist über das ganze Ohr fortgeschritten, die Stärke derselben variirte recht beträchtlich, je nach dem Alter und Ernährungszustande des Thieres. Das vasomotorisch gelähmte Ohr zeigte gewöhnlich eine deutlich stärkere Schwellung, doch war der Unterschied durchaus nicht sehr beträchtlich.

Nach 36 Stunden war die Anschwellung beiderseits bereits im Rückgange begriffen, am normal innervirten Ohre manchmal bei schon früher geringer Schwellung vollständig geschwunden; die Rückbildung der Anschwellung am Sympathicusohr dauerte stets 12—24 Stunden länger. Substanzverluste, sowie Blasen traten bei der Einwirkung einer Temperatur von 53° C. durch 5 Minuten bei mittelgrossen Kaninchen und Verbrühung sofort nach Sympathicusdurchschneidung an dem vasoparalytischen Ohre sehr selten ein; am anderen nie. Ich hatte auch Versuche bei 54° C. angestellt, doch bekamen beide Thiere, deren Ohren ich obiger Temperatur ausgesetzt hatte, schwerste Anschwellung der Ohren, reichliche Blasenbildung; die Blasen platzten, nässten sehr stark, schliesslich trockneten allmählich die nässenden Stellen ein, und nach einiger Zeit waren beide Ohren zu einer harten, pergamentartigen Masse geschrumpft; sie waren mumificirt. Dabei waren beide Thiere immer elender geworden, abgemagert und verendeten, bevor noch durch Demarcation die Abstossung der nekrotischen Theile erfolgt war.

Ueber Versuche, die ich bei 52° C. anstellte, kann ich nur Analoges denen bei 53° C. berichten; es war nur ein gradueller Unterschied bemerkbar, meist verlief die Verbrühungsentzündung sehr leicht: die gesammten Folgeerscheinungen waren schon in 1½—2 Tagen abgelaufen, und die Ohren zeigten wieder völlig normales Aussehen. Dabei war wieder die Anschwellung am Sympathicusohre gleichzeitig mit der der intacten Seite aufgetreten, zeigte dann auf der Höhe der Schwel-

lung eine meist deutlich stärkere Entwicklung als auf der Gegenseite und liess dann im Ablaufe eine Verzögerung der vollständigen Restitution erkennen. Für diese Differenz in dem Ablaufe der durch denselben Reiz gesetzten Veränderungen dürfte wohl die durch die Vasomotorenausschaltung gesetzte Hyperämie die wesentlichste Ursache bilden, eine Annahme, welche auch Samuel zur Erklärung seiner Versuche macht.

Verbrühung, nachdem 10—14 Tage seit der Sympathicusdurchschneidung verflossen sind.

Es ist von vornherein zu vermuthen, dass eine anhaltende Störung im Blutumlaufe, wie wir sie künstlich bei Sympathicusdurchschneidung erzeugen, nicht ohne Einfluss auf den Ernährungszustand des betreffenden Gewebes und wohl auch auf die Durchlässigkeit der betreffenden Gefässe sein kann. Diese für die Pathologie sehr wichtige Frage ist meines Wissens nach niemals vorher einer experimentellen Untersuchung unterzogen worden.

Ich nahm also Verbrühungen vor an Thieren, denen ich 10 bis 14 Tage vorher einseitig den Sympathicus mit ausgesprochener Wirkung durchschnitten hatte; die Versuchsanordnung war genau so, wie ich sie oben bereits beschrieben habe. Am vasoparalytischen Ohre war eine dauernde Erweiterung der Ohrarterie sichtbar, welche sowohl hinter der unmittelbar nach Sympathicusdurchschneidung, wie auch hinter der am anderen (intacten) Ohre infolge der rhythmischen Injection zu beobachtenden wesentlich zurückblieb. Eine reflectorisch bewirkte Contraction der Ohrarterie, wie man sie meist sehr schön durch Anblasen des Thieres hervorrufen kann, konnte ich am vasomotorisch gelähmten Ohre nie hervorrufen.

Unmittelbar nach Herausnahme der Ohren aus dem heissen Wasser und sorgfältigem Abtrocknen derselben waren die Erscheinungen theilweise dieselben, wie bei Thieren, welche sofort nach der Sympathicusdurchschneidung verbrüht worden waren. In der Stärke der Injection auf beiden Seiten kein Unterschied; die Röthung der Ohren im durchfallenden Lichte vielleicht manchmal verschieden stark, doch war der Unterschied jedenfalls nur sehr geringfügig. An einer ganzen Anzahl von Thieren aber waren nun unmittelbar im Anschlusse an die Verbrühung meist sehr zahlreiche, kleine Hämorrhagien aufgetreten; dieselben waren manchmal so zahlreich, dass sie theilweise confluirten; gewöhnlich hatten sie etwa Stecknadelkopfgrösse, selten erreichten einzelne von ihnen die Grösse einer Linse. Die Arterie selbst blieb dauernd weit, doch konnte man öfters an ihr die den

sonst im Blutdrucke ablaufenden Schwankungen entsprechenden Veränderungen in der Lichtung des Gefässes wahrnehmen. Am anderen Ohre stellten sich bald nach dem Nachlassen der durch den Reiz hervorgerufenen Injection die gewöhnlichen, rhythmischen Schwankungen ein. Meist nach dem Verlaufe einer halben Stunde war bereits an dem vasomotorisch gelähmten Ohre leichte Schwellung eingetreten, dabei war dieselbe gewöhnlich im Bereiche des ganzen Ohres constatirbar; das ganze Ohr fühlte sich succulenter an. Nach 3 bis 4 Stunden, zu einer Zeit, wo am Ohre der unoperirten Seite eben eine ganz leichte Schwellung bemerkbar wurde, war am Sympathicusohre bereits recht beträchtliche Schwellung vorhanden; das Ohr hing herab; das Thier vermochte dasselbe wegen seiner Schwere nicht aufzurichten. Die Falten an der Innenseite des Ohres sind zu mächtigen, teigigweichen Wülsten angeschwollen, welche, gegen die Ohrwurzel zusammenlaufend, den Zugang zum meatus auditorius externus beträchtlich verengen; dabei hat das Ohr infolge der reichlichen Exsudation sehr viel von seiner Durchsichtigkeit eingebüsst; das ganze Gewebe erscheint verschwommen, insbesondere liessen sich aber Gefässgrenzen nicht scharf wahrnehmen. Etwa 18 Stunden nach der Verbrühung noch weitere Steigerung obig beschriebener Erscheinungen; dabei erscheint das Ohr häufig etwas livide verfärbt; an der Innenfläche desselben heben Blasen, mit mehr oder minder klarem Serum gefüllt, die oberen Schichten der Epidermis ab. Das Ohr selbst ist wärmer als das der unoperirten Seite, an welcher die Entzündungserscheinungen ganz so, wie bereits oben beschrieben wurde, ablaufen. Die Schwellung des letzteren Ohres ist im Vergleiche zur anderen Seite sehr beträchtlich geringer, von Blasenbildung keine Spur.

36 Stunden nach der Verbrühung sind nun am Sympathicusohre die Blasen geplatzt, und die Stelle, an welcher die Epidermis abgehoben ist, in eine stark nässende Excoriation verwandelt, die öfters eine Fläche von Guldengrösse einnahm. Die Flüssigkeit selbst ist gelblich, ziemlich klar, dabei sehr klebrig. Die Stärke der Anschwellung ist unverändert, während am anderen Ohre das Oedem meist bereits in deutlichem Rückgange begriffen ist.

Am 3. Tage nun — am Ohre der nicht operirten Seite sind bereits normale Verhältnisse zurückgekehrt — zeigt das Sympathicusohr gewöhnlich eine geringe Abnahme der Schwellung, welche wohl zum Theile auf den durch das fortwährende Absickern bedingten Flüssigkeitsverlust an den nässenden Stellen zurückzuführen ist; das Ohr selbst fühlt sich kalt an. Der weitere Verlauf ist nun verschieden. Bei manchen Thieren trocknete allmählich die Oberfläche

der nässenden Stelle ein, es bildete sich eine harte Borke, die Schwellung wurde geringer, und schliesslich war dieselbe — 6 bis 8 Tage nach der Verbrühung — ganz geschwunden. Das Ohr selbst hatte nicht das normale Aussehen, zunächst waren theilweise die Haare verloren gegangen, ausserdem waren in demselben stellenweise noch Infiltrate vorhanden; das ganze Ohr schaute im Vergleiche zur Gegenseite ruppig aus. Bei anderen Thieren kam es, nachdem die aussickernde Flüssigkeit einen mehr blutig serösen Charakter angenommen hatte, zur Vertrocknung des Gewebes, es trat Mumification ein, welche etwa 8—10 Tage nach der Verbrühung vollendet war; dabei erstreckte sich manchmal das Eintrocknen auf das ganze Ohr, viel häufiger aber beobachtete ich — bei der Anwendung von Wasser von 53 ° C. zur Verbrühung — nur partielle Mumificirung. Das harte, schwarze, lederartige Stück wurde dann — wenn die Thiere genügend lange lebten — durch Demarcation abgestossen.

In einigen Fällen bildeten sich nicht so schwere Erscheinungen aus; es kam zu keiner Blasenbildung. Doch war die Schwellung des Sympathicusohres viel beträchtlicher als auf der anderen Seite und brauchte 3—4 Tage länger zu ihrer Rückbildung.

Wir sehen also, dass die Erscheinungen am Ohre, dessen Vasomotoren bereits eine Zeit vorher ausgeschaltet waren, und das dauernder Hyperämie ausgesetzt war, viel schwerer verlaufen, als bei Verbrühung unmittelbar nach vorausgeschickter Sympathicusdurchschneidung. Offenbar handelt es sich in diesem Falle um eine veränderte Ernährung der Gewebe, einschliesslich der Gefässwand, infolge dieser Umstände ist die Reaction auf denselben Entzündungsreiz eine viel heftigere, die Folgen viel eingreifendere und der Ablauf beträchtlich verlangsamt.

*Verbrühung sofort nach Durchschneidung des N. auricularis magnus und N. auricularis posterior.**)

Das Ohr vollständig anästhetisch zu machen, ist wohl schwer erreichbar, da nebst dem N. auricularis magnus (aus dem III. Cervicalnerven), sowie dem N. auricularis posterior (dem Ohraste des N. occipitalis minor) noch kleine Nervenäste vom Trigeminus und Vagus zur Ohrmuschel gelangen; doch ist die Ausbreitung der letzterwähnten Nerven nicht gross, und der von ihnen versorgte Bezirk ein kleiner. Es gelingt also jedenfalls bei Durchschneidung der beiden N. auri-

*) Ich folge in der Bezeichung der Nomenclatur W. Krause's in seiner „Anatomie des Kaninchens“ (2. Aufl., Leipzig 1884).

culares sehr grosse Bezirke des Ohres vollständig anästhetisch oder hypästhetisch zu erhalten.

In der Regel nehmen auch vasomotorische Nerven, besonders für den arteriellen Gefässbogen der Ohrspitze, ihren Weg im N. auricularis posterior; in meinen Fällen — abgesehen von einem später noch zu besprechenden Falle — vermochte ich nach der Durchschneidung der sensiblen Ohrnerven an den Gefässen der betreffenden Seite keinen Unterschied im Vergleiche zur intacten Gegenseite bemerken, so dass offenbar in diesen Fällen zufällig kein wesentlicher Theil der Vasomotoren auf dem Wege der sensiblen Ohrverven zu den Gefässen gelangte; auch die rhythmischen Schwankungen blieben unbeeinflusst. Ich experimentirte an mittelgrossen Thieren; die Temperatur war wiederum 53° C. Der Verlauf der Entzündungserscheinungen am anästhetischen Ohre war durchaus gleich, wie am anderen Ohre des betreffenden Thieres; es war weder ein zeitlicher, noch gradueller Unterschied im Eintreten der Reaction, noch eine Verzögerung im Ablaufe der Entzündung constatirbar; dieses Ergebniss stimmt auch vollständig mit den Resultaten Samuel's überein.

Verbrühung, nachdem 14 Tage seit der Durchschneidung des N. auricularis magnus und posterior verflossen sind.

Das Ohr, welchem 14 Tage vorher beide sensiblen Nerven durchschnitten worden waren, zeigte in seinem äusseren Aussehen gar keinen Unterschied gegenüber dem anderen, auch an den Ohrgefässen dieser Seite vermochte ich bezüglich ihrer Füllung und dem Auftreten rhythmischer Contractionen kein Abweichen von den Verhältnissen der intacten Seite zu finden. Die Erscheinungen, wie sie sich nach der Verbrühung entwickelten, zeigten nun auf beiden Seiten weder bezüglich der Stärke ihrer Ausbildung, noch bezüglich ihres Ablaufes ein verschiedenes Verhalten; an beiden Ohren verlief die Entzündung gleich. Eine andere experimentelle Untersuchung über den Verlauf an längere Zeit vorher anästhetisch gewordenen Körpertheilen habe ich in der Literatur nicht gefunden.

Bei einem Thiere konnte ich die bereits von Samuel beschriebene Thatsache beobachten, dass die Gefässe der oberen Ohrhälfte nach der Durchschneidung beider Ohrnerven dauernd weit blieben; ich hatte offenbar bei der Durchschneidung obiger Nerven auch einen Theil der Vasomotoren ausgeschaltet. Nach der Verbrühung, welche ich 14 Tage nach der Durchschneidung der sensiblen Ohrnerven vornahm, verhielt sich nun dieses Thier analog den Thieren, welchen ich eine Zeit vor der Verbrühung den Sympathicus einer Seite durch-

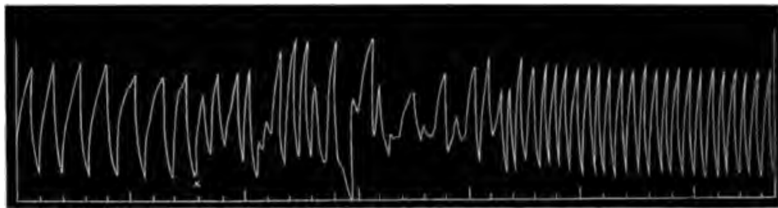
schnitten hatte. Schwellung war bereits 1 Stunde nach der Verbrühung in der Ohrspitze aufgetreten, verbreitete sich dann schnell über das ganze Ohr, welches früher angeschwollen erschien als das Ohr der Gegenseite, auch blieb die Anschwellung am normal innervirten Ohre an Stärke hinter dem, an welchem beide Auriculares durchschnitten waren, zurück, und es brauchte auch am vasoparalytischen Ohre 2 Tage länger zur vollständigen Rückbildung. Dieser Vesuch ist mir besonders werthvoll, weil er im Vergleiche zu den übrigen zeigt, dass Anästhesie allein durchaus ohne Einfluss auf den Verlauf einer Entzündung bleibt, Lähmung der Vasomotoren eines Gebietes aber den Ablauf und die Schwere der Folgeerscheinungen nach einem Entzündungsreize sehr wesentlich bestimmt. Der meist schwere Verlauf von Entzündungen, welche durch verschiedenartige Traumen an anästhetischen Körperstellen (z. B. Syringomyelie, Compressionsmyelitis) hervorgerufen werden, dürfte analog obigem Versuche auf gleichzeitige vasomotorische Lähmung zurückzuführen sein.

Die Frage, ob nach vasomotorischer Lähmung oder Anästhesirung der Ohren leichter Entzündung eintritt, d. h. ob am intacten Ohre unwirksame Reize, am vasomotorisch oder sensibel gelähmten Entzündung hervorzurufen im Stande sind, habe ich nicht in den Bereich meiner Untersuchungen gezogen, doch will ich hier kurz über 2 Versuche berichten, bei Thieren, welchen 14 Tage vor der Verbrühung der Sympathicus einseitig durchschnitten war. Die Temperatur des Wassers, welches beim Eintauchen der Ohren eine Anfangstemperatur von 53° C. zeigte, sank während des Versuches bis 48° C. (ich hatte damals nur ein einfaches Glas benutzt). Bei beiden Thieren trat nun nur am vasomotorisch gelähmten Ohre deutliche, mässig starke Anschwellung ein, wogegen am anderen Ohre keine Spur von Schwellung die ganze Zeit über nachweisbar war. Das Oedem am Sympathicusohre brauchte 2 Tage zur vollständigen Rückbildung.

Allgemeinerscheinungen während der Verbrühung; insbesondere Auftreten von Tachypnoe.

Gleich mit dem Eintauchen der Ohren ins heisse Wasser vollziehen sich wesentliche Aenderungen in der Athmung. Das bis dahin regelmässig, ruhig athmende Thier zeigt sogleich im Momente der Berührung der Ohren mit dem heissen Wasser eine sehr starke Unruhe, es rankert sehr heftig, die Athmung wird höchst unregelmässig, bei einer Anzahl von Thieren trat nach einigen Secunden Schreien auf. Diese Unruhe und das Rankern des Thieres sind manchmal so heftig,

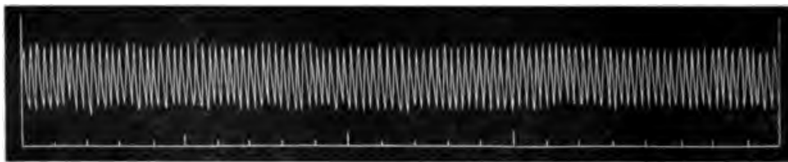
dass ich in 2 Fällen Gelegenheit hatte, Muskelzerreissungen im Bereiche des M. psoas, wie dieselben von E. H. Hering[3]) beschrieben sind, infolge der heftigen, brüsken Bewegungen zu beobachten. Diese unruhige Athmung, sowie das Schreien des Thieres hielten meist nicht lange an, doch wiederholten sich diese Erscheinungen während des Eintauchens gewöhnlich noch einige Male. Sobald sich das Kaninchen wieder beruhigt hat, und regelmässige Athmung wieder eingetreten ist, so pflegt bezüglich der Frequenz der Athemzüge gegen vorhin keine wesentliche Aenderung eingetreten zu sein, zuweilen aber findet sich eine mehr oder minder beträchtliche Vermehrung der



Curve 1.

Athemzüge (Curve 1); doch erfolgen jetzt meist die Exspirationen mit Hülfe der Flankenmuskeln activ; dabei ist der Zwerchfellsathmung vorangehend Nasenflügelathmen eingetreten.

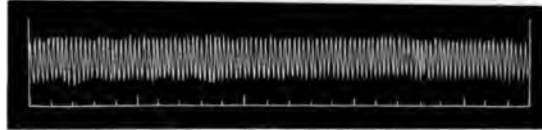
Meist etwa 2½—3 Minuten nach dem Eintauchen der Ohren in's heisse Wasser hat sich eine ganz flache, flatternde Athmung von colossaler Frequenz herausgebildet (Curve 1 a); die jetzt einge-



Curve 1 a.

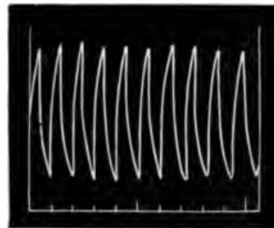
tretene Zahl der Athemzüge betrug bis zum Sechsfachen der ursprünglich vorhandenen Frequenz, während dieser lässt es sich nicht mehr entscheiden, ob die Exspiration noch activ erfolgt, dagegen besteht die Nasenflügelathmung noch fort. Diese oberflächliche, fliegende Respiration hält nun während der weiteren Dauer des Eintauchens der Ohren an, ja, sie überdauert diese Zeit fast stets. Dabei ist aber doch bereits wenige Secunden nach Herausnahme der Ohren aus dem Wasser eine beginnende Vertiefung der Athemzüge sowie eine Abnahme ihrer Frequenz constatirbar (Curve 1 b); erst allmählich stellt sich wieder der ursprüngliche Athemtypus, sowie die nor-

male Frequenz her. In einem Falle konnte ich erst 8 Minuten nach Herausnahme der Ohren eine der vor Beginn des Versuches vor-



Curve 1b.

handenen entsprechende Athmung constatiren, in der Regel dauerte es etwa 2—3 Minuten nach Herausnahme der Ohren bis zur Wiederkehr normaler Athmung (Curve 1c).



Curve 1c.

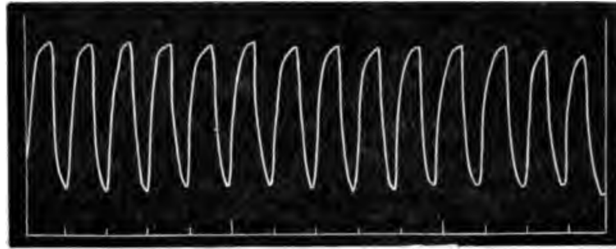
Ich habe diese Verhältnisse an einer Anzahl von Thieren, welche nicht zur Beobachtung der Entzündungserscheinungen bestimmt waren, graphisch aufgenommen, und zwar wurde die Trachea des Thieres mit einem abgeschlossenen Luftraume verbunden, welcher wiederum mit einem Marey'schen Tambour in Verbindung gesetzt war; als Schreibfläche diente die lange Schleife des Hering'schen Kymographion.

Die Curven (1, 1a, b, c; 2, 2a) geben ein getreues Abbild der in der Athmung vollzogenen, hochgradigen Aenderungen, insbesondere der auf der Höhe der Tachypnoe enormen Frequenz der Athemzüge; dabei sind die Excursionen des Hebels viel kleinere, was auf die Verflachung der Athemexcursionen zu beziehen ist.

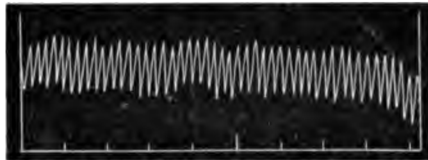
Bei 2 Versuchen hatte ich Gelegenheit, zu beobachten, wie vor der Verbrühung die Athmung des aufgespannten Thieres deutlich periodische Schwankungen bezüglich der Frequenz erkennen liess; als ich nun bei diesen Thieren die Verbrühung der Ohren vornahm, so trat nach circa 3 Minuten die typische Tachypnoe ein, die Athmung hatte die colossale Frequenz wie sonst erreicht, doch waren bei derselben ganz deutlich die periodischen Schwankungen, wie ich sie vom Beginne gesehen hatte, ausgesprochen.

Im Blutdrucke, den ich gleichzeitig mittels Quecksilbermanometer

am Kymographion verzeichnete, trat sofort mit dem Eintauchen der Ohren eine nicht unbeträchtliche Steigerung ein, welche wohl reflectorisch durch den Schmerz ausgelöst wurde. Zugleich liessen sich allerhand Unregelmässigkeiten an der Blutdruckcurve erkennen, welche



Curve 2.



Curve 2a.

durch Unruhe des Thieres bedingt waren, dann sank der Blutdruck allmählich etwas, um sich dann während der ganzen Dauer des Versuches auf einer Höhe zu erhalten, welche stets die vor Beginne des Versuches bestandene Druckhöhe nicht unwesentlich übertraf. Mit der Herausnahme der Ohren aus dem heissen Wasser trat ein recht beträchtliches Sinken des Blutdruckes ein; derselbe war stets niedriger als der ursprünglich bestandene und sank noch eine Zeitlang. Folgende Zusammenstellung von 3 Versuchen möge ein Bild des Verhaltens des Blutdruckes geben:

I.

Blutdruck vor der Verbrühung: 114 mm Quecksilberdruck.
Blutdruck gleich nach dem Eintauchen: Schwankungen bis 134 mm.
Blutdruck auf der Höhe der Tachypnoe: 130 mm.
Blutdruck im Anschlusse an die Herausnahme: 108 mm.
Blutdruck 3 Minuten nach der Herausnahme: 96 mm.

II.

Blutdruck vor der Verbrühung: 136 mm.
Blutdruck gleich nach dem Eintauchen: Schwankungen bis 168 mm.
Blutdruck auf der Höhe der Tachypnoe: 162 mm.
Blutdruck eine halbe Minute nach der Herausnahme: 116 mm.
Blutdruck 2 Minuten nach der Herausnahme: 106 mm.

III.

Blutdruck vor der Verbrühung: 136 mm.
Blutdruck gleich nach dem Eintauchen: Schwankungen bis 166 mm.
Blutdruck auf der Höhe der Tachypnoe: 148 mm.
Blutdruck im Anschlusse an die Herausnahme: 118 mm.
Blutdruck 2 Minuten nach der Herausnahme: 108 mm.

Es unterliegt wohl kaum einem Zweifel, dass die Steigerung des Blutdruckes mit dem beträchtlichen Schmerze, welchen wir den Thieren durch die Verbrühung der Ohren verursachen, zusammenhängt; wir vermögen auch von anderen sensiblen Bahnen den Blutdruck ähnlich zu beeinflussen.

Anders verhält es sich mit dem Auftreten der Tachypnoe, da mir eine analoge, reflectorische Beeinflussung des Athemcentrums nicht bekannt ist. Knoll[4]) hat in seiner umfassenden Untersuchung über die reflectorische Beeinflussung der Athmung infolge Reizung verschiedener sensiblen Nerven wohl mannigfach Beschleunigung und Verflachung der Athmung gesehen, doch war dieser Einfluss kein so nachhaltiger, er trat auch sofort bei Reizung der sensiblen Nerven ein, und insbesondere war es Knoll[4]) nicht gelungen, eine Beeinflussung der Athmung durch Anbringen thermischer Reize auf die Bauchhaut zu constatiren.

Am meisten erinnerte der Verlauf der Tachypnoe an jene Erregung des Athemcentrums, welche Mertschinsky[5]) als Wärmedyspnoe beschrieben hatte, und die er durch directe Erwärmung des Carotidenblutes auslösen konnte. Dabei handelte es sich also um eine directe Erwärmung des Blutes, welches zur medulla oblongata fliesst, und welches mithin auch das Athemcentrum versorgt. Bei unseren Versuchen lagen die Verhältnisse anders. Das Blut, welches die Ohrgefässe passirt hat, strömt zum rechten Herzen zurück; von hier muss es erst den Lungenkreislauf passiren, um in's linke Herz und in den Körper, also auch zum Gehirne, zu gelangen. Es ist nun von vornherein wahrscheinlich, dass das Blut, welches wohl nach dem Passiren der in einer Umgebung von 53° C. befindlichen Ohrgefässe eine geringe Wärmezunahme aufweisen mag, diesen kleinen Zuwachs an Wärme auf dem Wege des Lungenkreislaufes, insbesondere bei dieser fliegenden Athmung wieder verliert. Ich nahm aber dennoch Temperaturmessungen der Kaninchen vor dem Versuche und nach dem Eintreten der Tachypnoe vor; ich benutzte ein Maximalthermometer, welches in's rectum des Thieres geschoben wurde.

In einer ganzen Anzahl von Fällen konnte ich ein Steigen der Mastdarmtemperatur um wenige Zehntel eines Grades beobachten;

das Maximum der beobachteten Temperatursteigerung, welches ich fand, betrug in 2 Fällen 0,8° C. Jedenfalls eine Zunahme der Temperatur, die wohl nicht im Stande ist, eine Wärmetachypnoe hervorzurufen, und welche wohl noch innerhalb der weiten Fehlergrenzen schwankt, welche für derartige Messungen möglich sind. Hoegyes[6]), der sich mit der Frage des Werthes von Mastdarmmessungen beim Kaninchen ausführlich beschäftigt hat, weist auf die wesentlich differenten Resultate derartiger Messungen, insbesondere je nach der Tiefe, bis zu welcher das Thermometer eingeführt wird, hin. Bei meinen Versuchen war es infolge der oft sehr grossen Unruhe der Thiere nicht möglich, ein Thermometer in genau derselben Tiefe und Lage im Mastdarme zu erhalten; ferner kann nicht unberücksichtigt bleiben, dass das Thier sehr kraftvolle, heftige Bewegungen vollführte, welche ja ohnehin eine leichte Temperatursteigerung bewirken können.

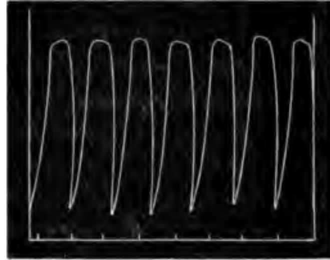
Man könnte sich auch vorstellen, dass in dem Blute, welches in einer auf 53° C. temperirten Umgebung kreist, gewisse Veränderungen vor sich gehen, die dann im Stande sind, das Athemcentrum in oben beschriebener Weise zu erregen. Diese Annahme ist an und für sich recht unwahrscheinlich; die Temperatur von 53° C. — der doch das Blut nur auf einer verhältnissmässig kurzen Strecke ausgesetzt ist — ist wohl nicht gar so hoch, um tiefeingreifende Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes hervorgerufen. In einer vorläufigen Publication, welche mir überdies nur im Referate zugänglich war, berichten wohl St. Markusfeld und J. Steinhaus[7]) über das Auftreten von Blutveränderungen nach Verbrühung der Ohren mit Wasser von 50° und 56°—66°; doch ist aus dem Referate nicht ersichtlich, nach welcher Zeit obige Autoren Veränderungen der Blutbeschaffenheit constatiren konnten; übrigens spricht die baldige Wiederkehr normaler Athmung sehr gegen obige Annahme. Versuche mit Ligirung der Ohrvenen unterliess ich, weil damit jedenfalls eine Versuchsbedingung eingeführt wird, deren Einwirkung insbesondere auf die Erregbarkeit der sensiblen Nerven nicht genau genug controlirbar ist.

Nach dem oben Ausgeführten blieb zur Erklärung der bei der Verbrühung eintretenden Tachypnoe die höchst wahrscheinliche Annahme einer reflectorischen Beeinflussung der Erregung des Athemcentrums durch den starken, dauernden Schmerz des Thieres. Das Eintreten der Erscheinung erst nach längerer Einwirkung des Reizes liesse sich so erklären, dass die Schmerzempfindung bei dem fortdauernden Weiterwirken des Reizes immer mehr an Heftigkeit zunimmt;

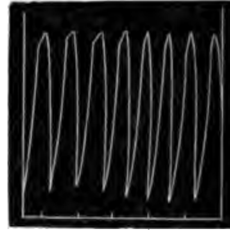
damit wäre auch das Ueberdauern der Tachypnoe in Bezug auf die Application des Reizes gut in Einklang zu bringen, da der intensive Schmerz jedenfalls noch eine Zeitlang nachhält. Es ist ja auch eine allgemein bekannte Thatsache, dass wir beim Eintauchen der Hand in warmes Wasser, dessen Temperatur bei uns anfangs keine Schmerzempfindung verursacht, nach einiger Zeit sehr heftigen, bis zur Unerträglichkeit sich steigernden Schmerz empfinden. Ich überzeugte mich dabei, dass dieser Schmerz durchaus nicht sofort mit der Herausnahme der Hand aus dem heissen Wasser verschwindet, vielmehr noch einige Zeit recht bemerkbar ist und allmählich abklingt.

Ich will gleich hier bemerken, dass es ohne weiteres gelingt, die typische Tachypnoe nur bei Verbrühung eines Ohres zu erhalten; auch beim Eintauchen der Hälfte eines Ohres konnte ich deutliche Frequenzvermehrung der Athmung constatiren; diese Umstände lassen sich gewiss für die Auffassung der reflectorischen Natur der beobachteten Polypnoe auch mit verwerthen. Ich ging nun daran, das Ohr anästhetisch zu machen und dann beim Eintauchen dieses Ohres die auftretenden Erscheinungen zu studiren. Es wurden also beide Ohrnerven und der Halssympathicus der betreffenden Seite durchschnitten und im Anschlusse daran das Ohr bis an die Wurzel in Wasser von 53° C. durch 5 Minuten eingetaucht. Ich verzeichnete gleichzeitig den Blutdruck, da ich das Verhalten desselben bei Einwirkung sensibler Reize als sehr feingestimmte Controle verwerthen wollte. Ich wurde in dieser Voraussetzung nicht getäuscht. Ich habe keinen einzigen Versuch gemacht, in welchem nicht im Anschlusse an die Verbrühung sofort die oben beschriebene Blutdrucksteigerung eingetreten wäre, ein klarer Beweis dafür, dass wir nicht im Stande sind, durch das Durchschneiden der oben erwähnten Nerven und des Halssympathicus derselben Seite das Kaninchenohr vollständig anästhetisch zu erhalten. Eine Frequenzvermehrung trat auch — mit Ausnahme eines Falles — ein; in dem einen Falle mag doch die Sensibilität des Ohres sehr stark gelitten haben, so dass wohl der Einfluss des Schmerzes auf den Blutdruck noch geltend wurde, hingegen die Athmung unbeeinflusst blieb (Curve 4 und 4a). Es trat also gewöhnlich trotz der partiellen Entnervung eine Zunahme der Athemfrequenz auf, eine typische Tachypnoe aber, d. i. eine fliegende, ganz oberflächliche Athmung, trat nicht ein; eine Aenderung der Athmung war nur in Bezug auf die Zahl der Athemzüge eingetreten. Curve 3 und 3a giebt ein graphisches Bild der Aenderung der Respiration. Bezeichnend war auch, dass manche Thiere beim Eintauchen des hypästhetischen Ohres gar keine

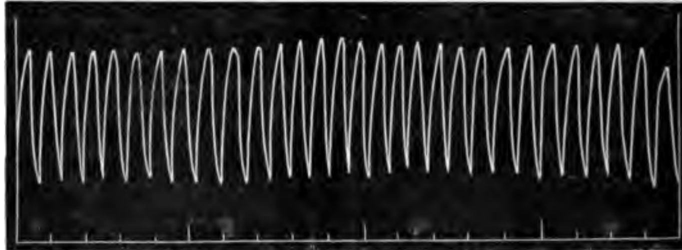
irgendwie geartete Schmerzensäusserung verriethen und erst nach einiger Zeit Unruhe mit Rankern zeigten; wieder ein Umstand, der für die oben ausgeführte, reflectorische Natur der beobachteten Tachypnoe infolge Anwachsens des Schmerzes spricht. Ich will nicht unerwähnt lassen, dass ich mich stets durch Section des Thieres von



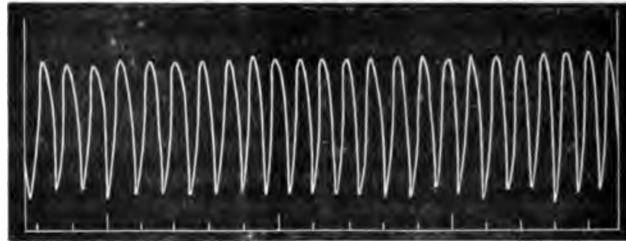
Curve 3.



Curve 3a.



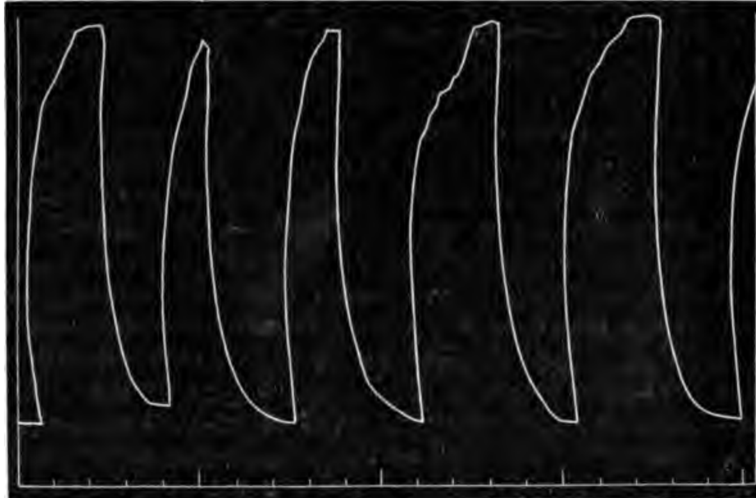
Curve 4.



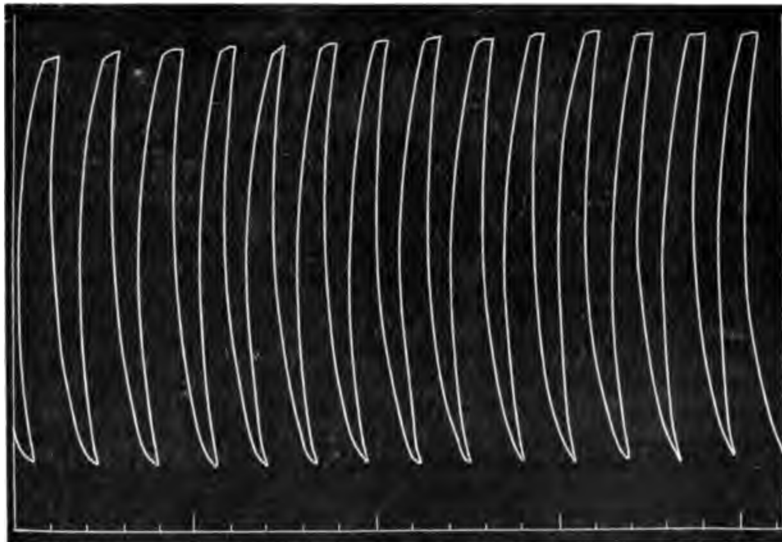
Curve 4a.

der vollständigen Durchtrennung aller Nerven überzeugt habe. Ich prüfte dann den Einfluss des vagus auf die Auslösung dieser Veränderung in der Athmung. Kaninchen wurden vagotomirt, und dann der Versuch mit Eintauchen beider Ohren in Wasser von 53° C. ausgeführt; es ergab sich dabei eine ausgesprochene Vermehrung der Athemzüge, ohne dass es dabei zu einer Verflachung der Athemzüge gekommen wäre; die Einwirkung des Reizes auf die Athmung war am vagotomirten Thiere nur auf die Frequenz der Athemzüge aus-

gesprochen; sie betrug bei meinen Thieren bis zum Vierfachen der vor dem Eintauchen bestandenen Athemzahl (Curve 5 und 5a). Wir



Curve 5.



Curve 5a.

können also eine gewisse Unabhängigkeit des Eintretens obiger Tachypnoe von der Intactheit der N. vagi annehmen.

In dieser Hinsicht, sowie auch in der Form und Auslösung der

Tachypnoe stimmen meine Versuche mit der von Mertschinsky [5]) beobachteten Wärmedyspnoe überein.*)

Ich kann hier nicht unerwähnt lassen, dass Sihler [8]) durch Einwirkung von Wasser von 54° C. auf Wunden hochgradige Steigerung der Respirationszahl beobachtete; diese Versuche stellte er an Hunden an. Derselbe macht ferner Angaben, dass bei Hunden, welche mit dem Körper im erwärmten Raume gehalten wurden, die Athemluft aber aus der Umgebung von normaler Temperatur bezogen, bei denen ferner kein Ansteigen der Körpertemperatur nachweisbar war, hochgradige Steigerung der Athemfrequenz eintrat, und Sihler bezieht die Zunahme der Respirationszahl direct auf die Wärmeeinwirkung auf die sensiblen Nerven der Haut; dieselbe trat nicht ein, wenn das Halsmark durchschnitten war.

Die Reaction des Athemcentrums auf tactile Reize, sowie auf Reizung des N. trigeminus von der Nase aus zeigte auf der Höhe der Tachypnoe kein abweichendes Verhalten von der Norm.

Ich unternahm dann ferner Versuche an Kaninchen, die mittels Chloralhydrat narkotisirt waren, in der Hoffnung, vielleicht bei der durch genanntes Mittel herabgesetzten Reflexerregbarkeit der Thiere einen weiteren Beweis hinsichtlich der reflectorischen Natur der Tachypnoe zu bekommen. Es zeigte sich, dass bei einem gewissen Stadium der Narkose der Cornealreflex bereits vollständig fehlt oder eben ganz schwach auszulösen ist, sowie eine jede Beeinflussung der vertieften und verlangsamten Athmung infolge starken Kneipens der Haut oder Oberlippe die Thieres bereits erloschen ist, hingegen der Athemstillstand, den wir durch reflectorische Trigeminusreizung bei Vorhalten eines mit Chloroform getränkten Schwämmchens erhalten, noch prompt eintritt. Ich setzte also die Narkose so lange fort, bis der Cornealreflex sehr schwach war oder vollständig fehlte.

Nachdem die Ohren einige Secunden eingetaucht waren, begannen die Athemzüge tiefer zu werden, dabei zeigten die Thiere deutliche Schmerzäusserungen. Es kam dann im weiteren Verlaufe der Verbrühung zu ausgesprochener Vermehrung der Athemzüge, welche auch

*) Prof. Knoll wünscht, dass bei dieser Gelegenheit die Angabe in seiner Arbeit: „Zur Lehre von den Wirkungen der Abkühlung des Warmblüterorganismus“ (Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 321), dass Mertschinsky die Frage, ob die durch Erwärmung des Carotidenblutes erzeugte, cephalische Wärmedyspnoe auch bei durchschnittenen Halsvagis eintritt, nicht in den Bereich seiner Untersuchung zog, berichtigt wird, da Mertschinsky wohl nicht in dem Kapitel: „Ueber den Angriffspunkt des erwärmten Carotidenblutes“, bei seiner Einwirkung auf die Athmung, wohl aber in dem vorhergehenden, die Versuchsergebnisse darstellenden Kapitel diese Frage behandelt.

eine geringe Abflachung erkennen liessen; zur typisch ausgesprochenen Tachypnoe kam es aber bei dieser starken Herabsetzung der Sensibilität nicht.

Folgende Zahlen mögen ein Bild von der Zunahme der Athemfrequenz während der Verbrühung am chloralisirten Kaninchen geben:

Vor der Verbrühung:	I. 25	Resp.	in	der	halben	Minute
	II. 18	=	=	=	=	=
	III. 24	=	=	=	=	=
Vor Herausnahme der Ohren:	I. 70	=	=	=	=	=
	II. 54	=	=	=	=	=
	III. 44	=	=	=	=	=

Die Narkose soweit fortzusetzen, dass jeder Reflex erloschen ist, ist sehr misslich, da in diesem Stadium wohl auch eine weitgehende Alteration des Athemcentrums angenommen werden muss. Der Chloroformreflex von der Nase aus war stets bei der gesteigerten Athemfrequenz während der Verbrühung am chloralisirten Thiere sehr prompt auslösbar.

Ich habe schliesslich über 2 Versuche zu berichten, bei denen ich die Ohren in Wasser von 0° C. durch 5 Minuten tauchte, theils um zu erfahren, ob der intensive Kältereiz ähnliche Veränderungen an der Athmung hervorzurufen im Stande ist, wie die Verbrühung, theils um vielleicht eine Anästhesie der Ohren infolge der Kälteeinwirkung zu erzielen.

Ich konnte aber weder der Tachypnoe analoge Erscheinungen beobachten, noch vermochte ich, eine Anästhesie der Ohren zu erzielen, wie das Verhalten des Thieres ergab, wenn die Ohren unmittelbar danach wieder in Wasser von 53° C. getaucht wurden.

Schlussbemerkungen.

Wenn ich die in vorstehender Arbeit gewonnenen Resultate in Kürze zusammenfasse, so ist etwa Folgendes zu sagen:

1. Die unmittelbar vor der Verbrühung mit Wasser von 53° C. vorgenommene Ausschaltung der Vasomotoren hat auf den Verlauf der Entzündung den Einfluss, dass die Entzündungserscheinungen wohl nicht früher als auf dem Ohre der Gegenseite auftreten, aber es kommt immerhin zu einer stärkeren Ausbildung, sowie auch verzögerten Rückbildung derselben. Der Unterschied zwischen der Stärke der ausgebildeten Erscheinungen ist kein beträchtlicher.

2. Die etwa 14 Tage der Verbrühung vorausgeschickte Ausschaltung der Vasomotoren beeinflusst sehr wesentlich den Verlauf der gesetzten Entzündung, sowohl bezüglich des Eintrittes, als auch der Schwere und des Verlaufes der Erscheinungen; die Anschwellung tritt

am alterirten Ohre bereits einige Stunden früher als am anderen Ohre ein, die Ausbildung derselben ist eine viel stärkere, es kommt an diesem Ohre gewöhnlich zu Blasenbildung und im weiteren Verlaufe zur partiellen Nekrose; dieser beträchtliche Unterschied in der Reaction auf denselben Entzündungsreiz dürfte seine Ursache in einer eingetretenen Alteration des Gewebes und der Gefässwände infolge der dauernden arteriellen Congestion haben.

3. Die unmittelbar vor der Verbrühung vorgenommene Durchschneidung der sensiblen Nervi auriculares bleibt auf den Verlauf der Entzündung ohne Einfluss.

4. Die 14 Tage vor der Verbrühung des Ohres vorgenommene Durchschneidung der Nervi auriculares hat gleichfalls — wenn hierbei nicht gleichzeitig ein beträchtlicher Theil der vasomotorische Fasern ausgeschaltet wurde — auf den Verlauf der Folgeerscheinungen keinen Einfluss.

5. Während der Verbrühung tritt eine anhaltende Steigerung des Blutdruckes ein, die nach Herausnahme der Ohren einem Sinken desselben unter die ursprüngliche Höhe Platz macht.

6. Während der Verbrühung tritt eine colossal frequente und sehr oberflächliche Athmung, Tachypnoe, ein, welche reflectorisch durch Anwachsen der Schmerzempfindung bei Fortdauer des schmerzhaften Reizes bedingt ist, und welche bald nach Herausnahme der Ohren normaler Athmung Platz macht; auch Eintauchen eines Ohres ruft diese Tachypnoe hervor.

7. Am vagotomirten Thiere tritt während der Verbrühung der Ohren eine Steigerung der Athemfrequenz ein; doch kommt es zu keiner Verflachung der Athemzüge.

8. Durch Eintauchen eines Ohres, dessen beide N. auriculares, sowie dessen Vasomotoren durchschnitten sind, vermag man gewöhnlich eine gesteigerte Athemfrequenz hervorzurufen; doch kommt es nicht zur Ausbildung von typischer Tachypnoe. Dabei giebt die gleichzeitig eintretende Blutdrucksteigerung Aufschluss, dass die Entnervung des Ohres in der Regel keine vollständige ist.

9. Durch Chloralisirung der Thiere bis zum Verschwinden des Cornealreflexes gelang es nicht, das Eintreten der Tachypnoe vollständig hintanzuhalten; doch zeigte das prompte Eintreten des Chloroformreflexes, dass noch Reflexe auf die Athmung auslösbar waren.

10. Durch Application von Kälte vermochte ich die Tachypnoe nicht zu erzeugen.

Literaturverzeichniss.

1. S. Samuel, Entzündungsherd u. Entzündungshof. Virchow's Archiv. Bd. CXXI.
2. Derselbe, Ueber anämische, hyperämische und neurotische Entzündungen. Virchow's Archiv. Bd. CXXI.
3. E. H. Hering, Ueber das Vorkommen von Muskelzerreissungen an gefesselten Kaninchen. Centralbl. f. Physiol. Bd. VII. Nr. 18.
4. Ph. Knoll, Beiträge zur Lehre von der Athmungsinnervation. 5. Mittheilung. Athmung bei Erregung sensibler Nerven. Sitzungsber. der k. Akad. d. Wissensch. Bd. XCII. 3. Abth. 1885. S. 6.
5. P. v. Mertschinsky, Beitrag zur Wärmedyspnoe. Inaug.-Dissert. Würzburg 1881.
6. A. Hoegyes, Bemerkungen über die Methode der Mastdarmtemperatur-Bestimmung bei Thieren und über einige mit diesen in Zusammenhang stehende Fragen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII.
7. St. Markusfeld und J. Steinhaus, Die Todesursache und die Veränderungen im Organismus der Kaninchen bei Erhitzung der Ohren (vorl. Mittheilung). Gazeta lekarska. No. 41. Ref. in Virchow's Jahresberichten. Bd. XXIX. 1. S. 263.
8. Chr. Sihler, On the so-called heat dyspnoea. Journ. of physiol. 1879. Vol. II. p. 191.

Erklärung der Curven.

Sämmtliche Curven sind von Kaninchen gewonnen, die mittels Trachealcanüle aus einem geschlossenen Luftraume athmeten, welcher wiederum mit einem Marey'schen Tambour in Verbindung stand; die aufsteigende Linie bedeutet also die Exspiration, die absteigende die Inspiration; die Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die auf der Abscisse verzeichneten Striche bedeuten Secunden.

Curve 1 wurde von einem sonst normalen Thiere gewonnen, dem bei X beide Ohren in Wasser von 53° C. eingetaucht wurden. Die Curve zeigt die während der Unruhe des Thieres eingetretene Unregelmässigkeit der Athmung, sowie den Beginn regelmässiger, zahlreicherer Athemzüge.

Curve 1a stammt von demselben Thiere und versinnlicht die aufgetretene sehr frequente, oberflächliche Athmung, Tachypnoe, circa 3 Minuten nach dem Eintauchen der Ohren ins heisse Wasser.

Curve 1b zeigt in Fortsetzung der beiden ersten Curven die Veränderung der Athmung, wie sich dieselbe sofort an die Herausnahme der Ohren bei X anschliesst.

Curve 1c giebt uns ein Bild von der annähernd normal frequenten Athmung, wie sie sich etwa 3½ Minuten nach Herausnahme der Ohren aus dem heissem Wasser wiederhergestellt hat.

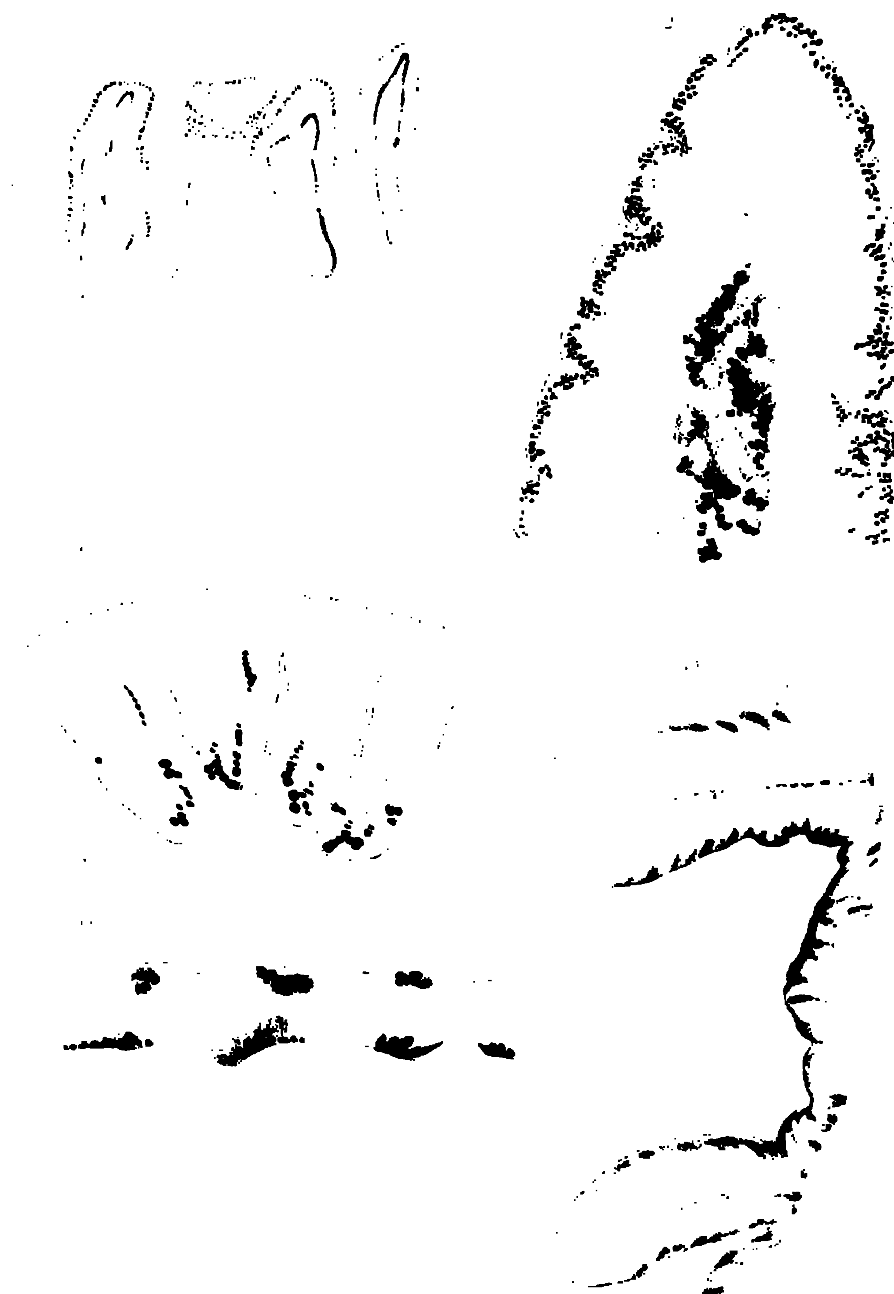
Curve 2 u. 2a stammen von demselben Kaninchen und zeigen uns einerseits den ursprünglichen Athemtypus vor Eintauchen der Ohren, andererseits die eingetretene Tachypnoe, 4 Minuten nach Eintauchen der Ohren.

Curve 3 u. 3a stammen von einem Thiere, bei welchem nur ein Ohr, an welchem beide N. auriculares und der gleichseitige Sympathicus durchschnitten waren, eingetaucht wurde. Curve 3 zeigt die Athmung vor dem Eintauchen, Curve 3a zeigt die eingetretene Frequenzsteigerung der Athemzüge, welche keine Abflachung erkennen lassen.

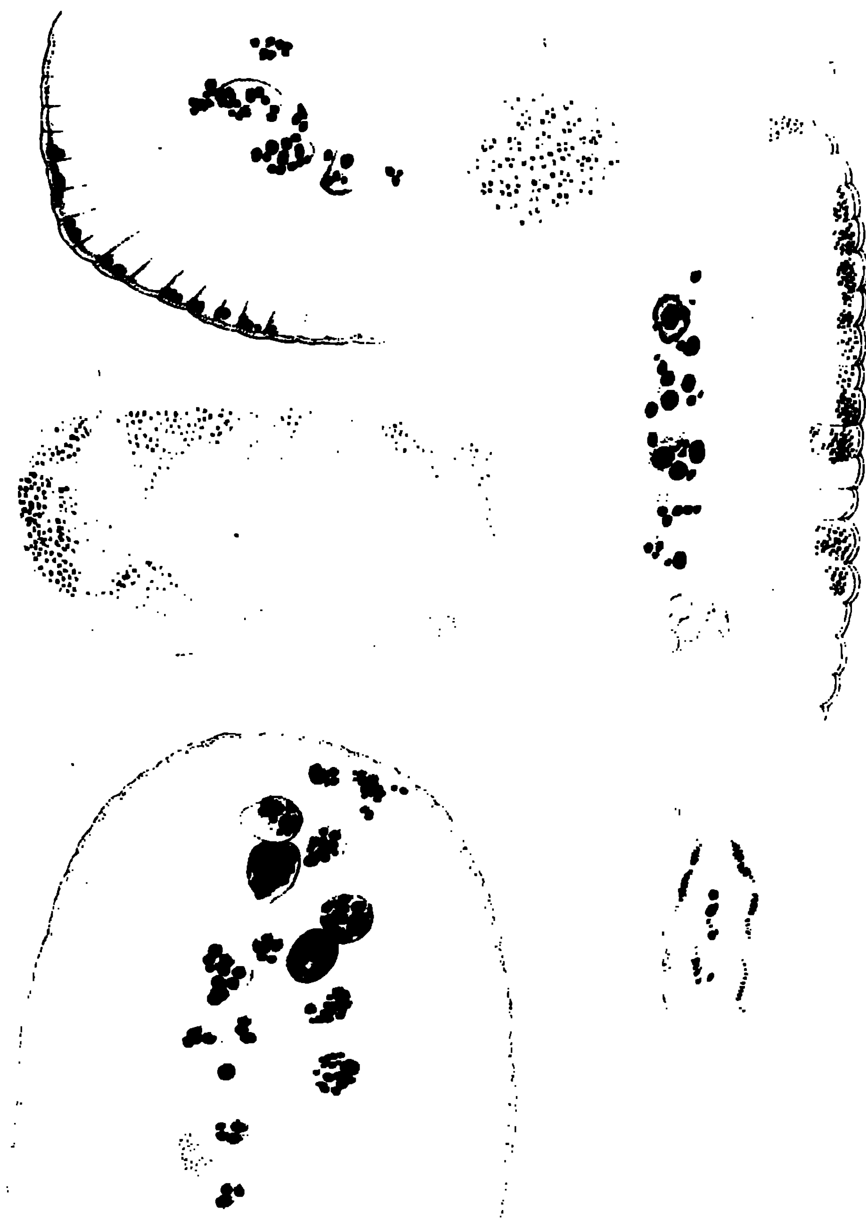
Curve 4 u. 4a sind von einem Thiere gewonnen, bei welchem während der Verbrühung des in obiger Weise entnervten Ohres keine erheblichere Frequenzänderung der Athmung eintrat.

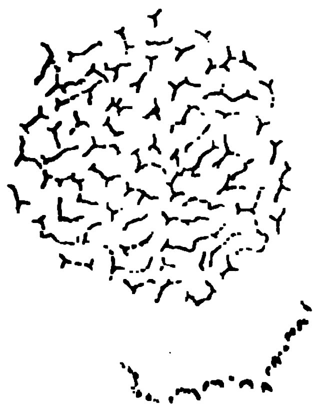
Curve 5 u. 5a zeigen den Frequenzunterschied in der Athmung vor der Verbrühung und kurz vor der Herausnahme der Ohren bei einem Thiere, welchem vor der Verbrühung beide N. vagi am Halse durchschnitten wurden.

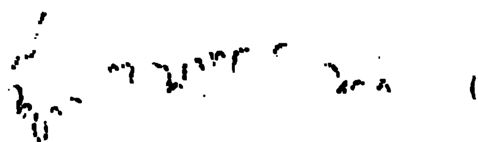
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



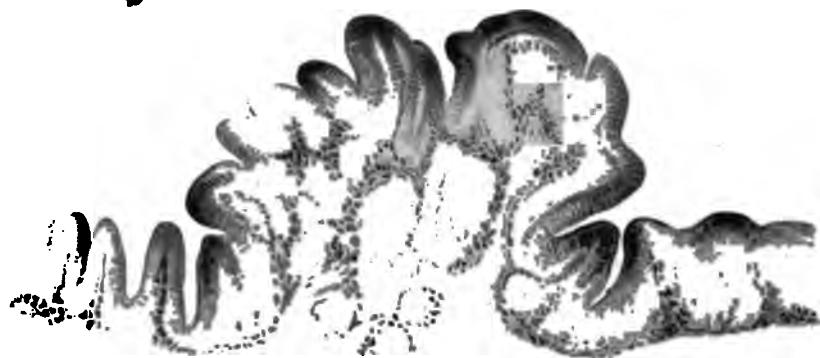
Tafel II

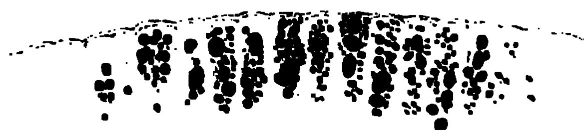


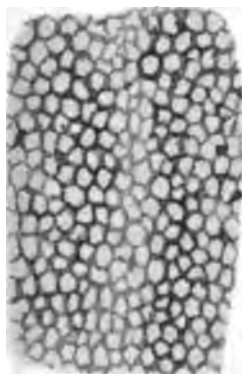




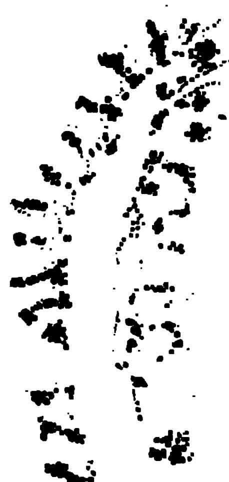


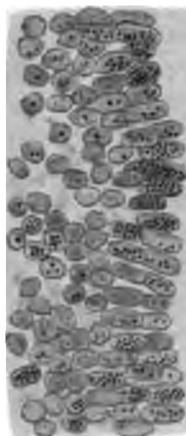














Dr. med. EMIL JUCKUFF.

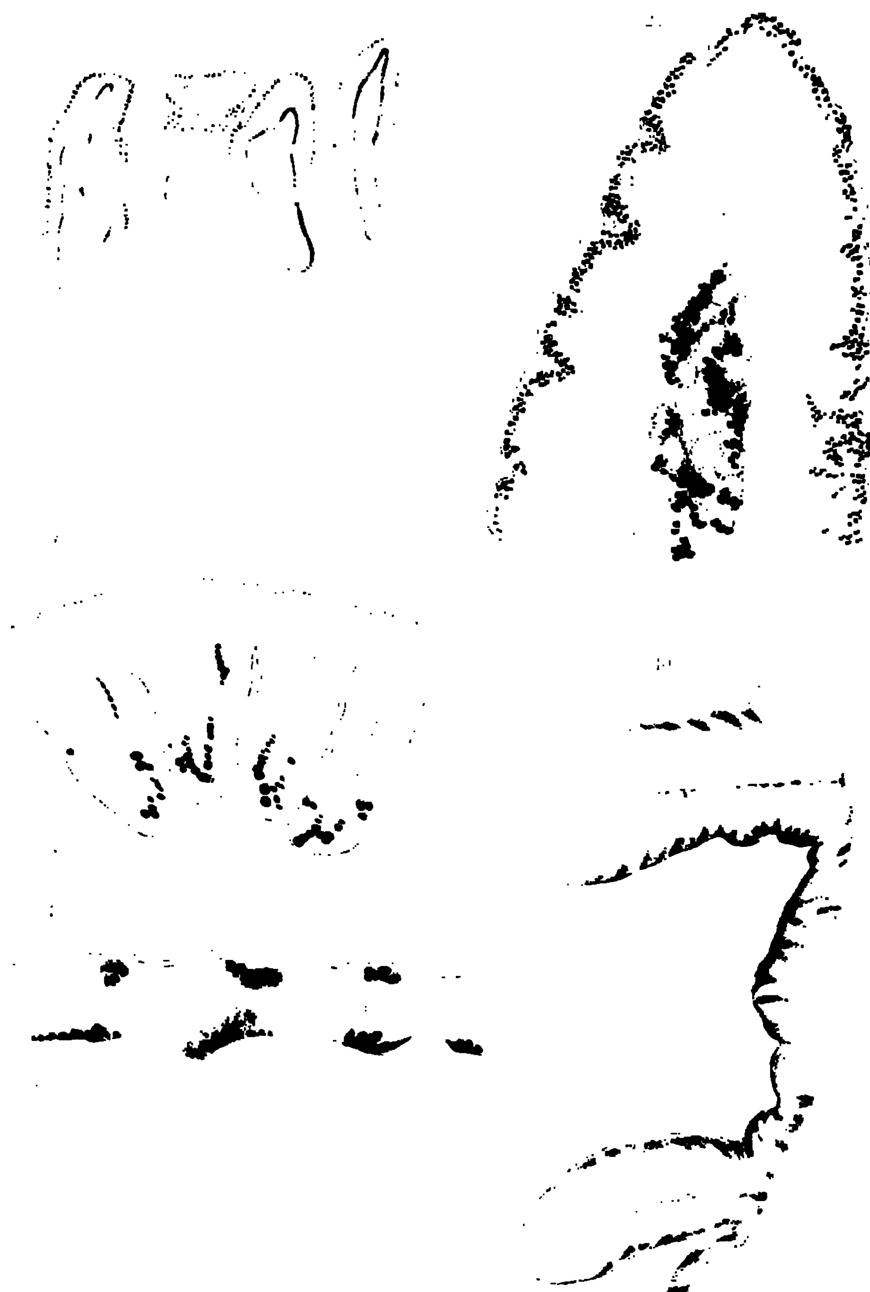
AUFFINDUNG EINES DOSIRUNGSGESETZES.

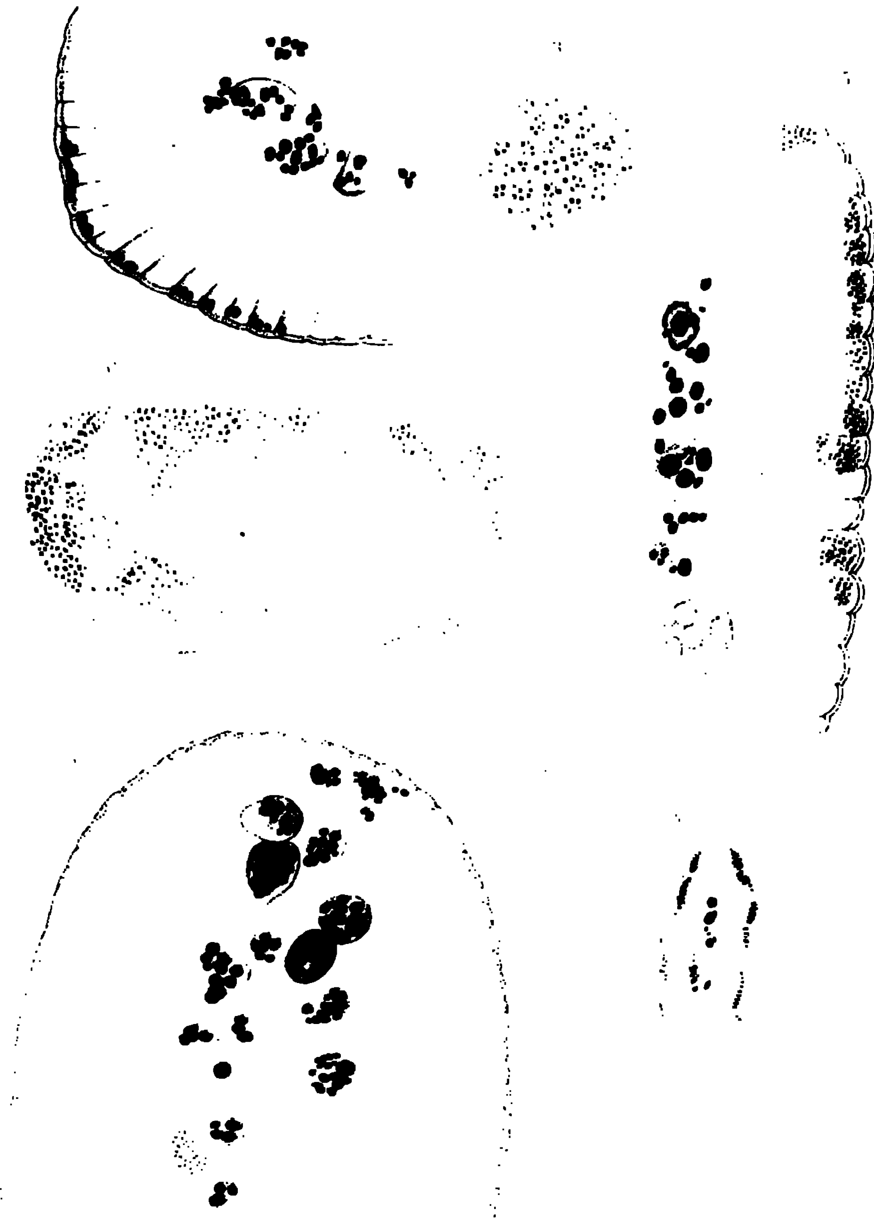
Curve 3 u. 3a stammen von einem Thiere, bei welchem nur ein Ohr, an welchem beide N. auriculares und der gleichseitige Sympathicus durchschnitten waren, eingetaucht wurde. Curve 3 zeigt die Athmung vor dem Eintauchen, Curve 3a zeigt die eingetretene Frequenzsteigerung der Athemzüge, welche keine Abflachung erkennen lassen.

Curve 4 u. 4a sind von einem Thiere gewonnen, bei welchem während der Verbrühung des in obiger Weise entnervten Ohres keine erheblichere Frequenzänderung der Athmung eintrat.

Curve 5 u. 5a zeigen den Frequenzunterschied in der Athmung vor der Verbrühung und kurz vor der Herausnahme der Ohren bei einem Thiere, welchem vor der Verbrühung beide N. vagi am Halse durchschnitten wurden.

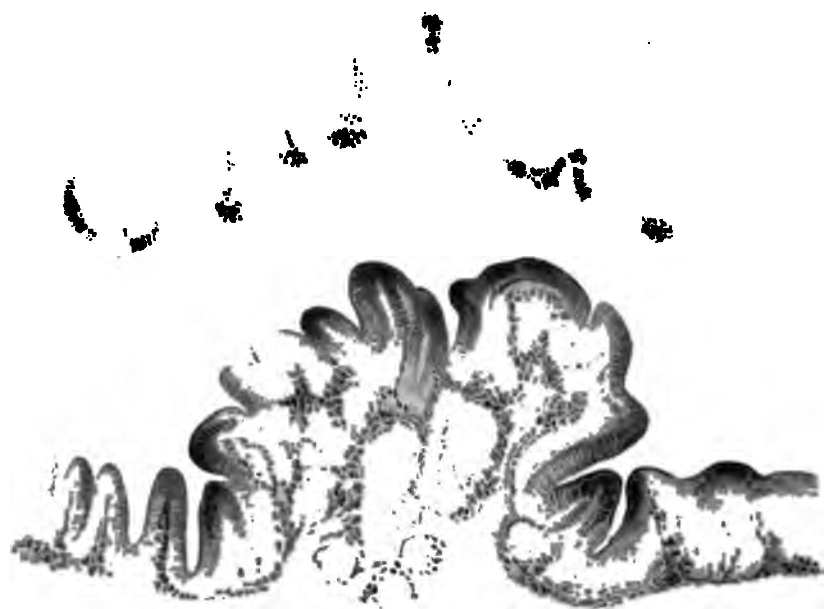
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

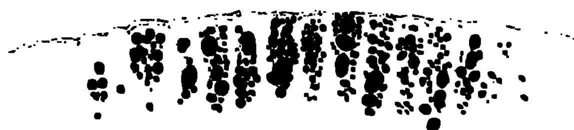
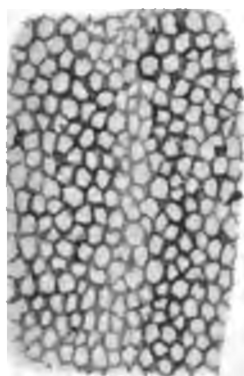
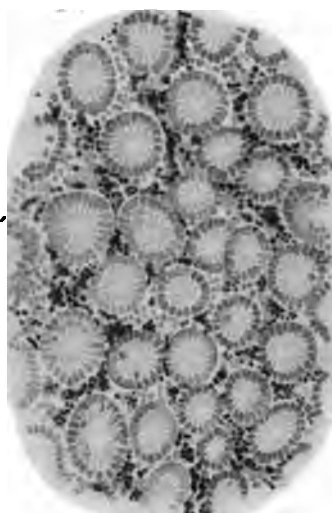
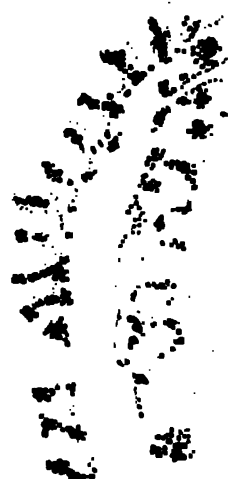
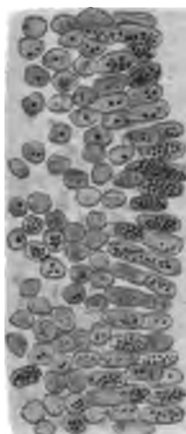











Dr. med. EMIL JUCKUFF.

AUFFINDUNG EINES DOSIRUNGSGESETZES.

VERSUCHE

ZUR

AUFFINDUNG EINES DOSIRUNGSGESETZES.

Eine toxicologisch-mathematische Studie

von

Dr. med. **Emil Juckuff.**

MIT 4 TAFELN UND 1 ABBILDUNG IM TEXT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W.VOGEL.
1895.

I. Ueber eine gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad bei der Verflüssigung rother Blutkörperchen durch einige Alkylderivate.

Einleitung, Vorversuche und experimentelle Methode.

Bekanntlich haben Alkohol, Aether und Chloroform die Eigenschaft, das Blut lackfarben zu machen. Man kann nun leicht die Zahl dieser Mittel durch Versuche um ein Beträchtliches vermehren, und es stellt sich dann heraus, dass, die Alkaloide ausgenommen, fast alle Substanzen, welche narkotisch[1]) wirken, zugleich in eigenthümlicher Weise das Protoplasma lebender Blutkörperchen derart verändern, dass seine Bestandtheile in Lösung gehen. Dies gilt ebenso für Chloralhydrat, Amylenhydrat, Dichlorhydrin und andere neutrale Fettkörper als für das doch wenigstens beim Menschen narkotisch wirkende Phenol. Sogar die Gallensäuren vereinigen beide Wirkungen mit einander. Mir ist nur eine Ausnahme von dieser Regel bekannt, nämlich das Sulfonal. Jedoch scheint es, als wäre der Grund für sein abweichendes Verhalten darin zu suchen, dass seine geringe Löslichkeit es verhindert, eine zur Hervorbringung eines deutlichen Effectes genügende Concentration herzustellen.

1) Dass die Wirkung des destillirten Wassers auf die Blutzellen eine wesentlich andere als die der hier zu besprechenden Gruppe von Körpern ist, kann man daraus schliessen, dass seine Wirksamkeit durch Salzzusatz aufgehoben wird, was bei diesen Substanzen nicht der Fall ist. Daraus folgt mit Nothwendigkeit, dass der Angriffspunkt am Protoplasma, resp. die Eigenschaften des störenden Agens, welche den Protoplasmazerfall herbeiführen, beim destillirten Wasser und bei dieser Körpergruppe verschieden sind.

Es soll nun aber nicht die Aufgabe der folgenden Untersuchung sein, die Zahl derart wirkender Substanzen um ein Wesentliches zu vermehren, vielmehr hatte ich hierbei den Punkt im Auge, dass das Studium dieser Protoplasmaänderung gröbster und vielleicht auch einfachster Natur uns einen ersten Fingerzeig geben solle über die Gesetze, welche die Protoplasmaänderungen durch toxische Einflüsse überhaupt beherrschen. Das Nächstliegende aber ist wohl zu fragen: welche Beziehung findet denn statt zwischen der Menge von toxischer Substanz und dem Grade der Wirkung? Hat die doppelte Menge Substanz in allen Fällen den doppelten Effect zur Folge, oder wächst die Intensität in einer andern Progression?

Veranlassung, mir die Frage nach dem Wirkungsgrade verschiedener Giftmengen überhaupt vorzulegen, war aber der im Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. III. S. 289—294 mitgetheilte Fall von Koppe, welcher gelegentlich eines Selbstversuchs mit Digitoxin eine schwere Vergiftung durchmachen musste. Koppe nahm 1/2 mg Digitoxin, ohne dass sich irgendwelche subjective oder objective Veränderung bemerken liess. 1 mg, 24 Stunden später genommen, also zu einer Zeit, wo möglicherweise noch ein Bruchtheil der ersten Dosis im Körper vorhanden war — man schreibt ja den Digitaliskörpern eine cumulative Wirkung zu und leitet dieselbe von einer verzögerten Ausscheidung ab — bewirkten so geringfügige Störungen, dass Koppe anfangs geneigt war, dieses kleine Unwohlsein überhaupt nicht auf die genommene Dosis Digitoxin zu beziehen. 2 mg, die er, um endlich seinen Zweck zu erreichen, 4 Tage später nahm, bewirkten nach wenigen Stunden die schwersten Vergiftungserscheinungen und ein viertägiges Krankenlager. Erst 8 Tage später war das frühere Wohlbefinden und der ehemalige Kräftezustand wieder erreicht. Aus diesen mit so viel Leiden erkauften Erfahrungen geht für die hier zu behandelnde Frage meiner Meinung nach dies hervor, dass 2 mg Digitoxin eine Wirkung entfalten, die nicht doppelt sondern um ein Vielfaches die Wirkung, welche 1 mg hervorruft, übertrifft. 1/2 mg liess aber gar keine Wirkung erkennen. Aehnlichen Verhältnissen werden wir bei den folgenden Versuchen wieder begegnen.

Zur Lösung der gestellten Aufgabe, nämlich eine gesetzmässige Beziehung zwischen der verwendeten Menge Substanz und dem Grade der Wirkung mit Hülfe des Experimentes zu eruiren, sind zwei Bedingungen zu erfüllen. Zunächst was die Art der Dosirung betrifft. Eine irgendwie einverleibte Menge einer giftigen Substanz braucht je nach dem Orte der Application eine längere oder kürzere Zeit, bis

sie sich gleichmässig im Organismus vertheilt hat, und nur der Bruchtheil ist im gegebenen Zeitpunkt als wirksam anzusehen, welcher nach seiner Resorption in innige Berührung mit den Geweben getreten, aber noch nicht ausgeschieden ist. Um jedoch die Verhältnisse so klar übersehen zu können, dass sich die Beobachtungen womöglich zu einem in mathematischer Form auszudrückenden Gesetz zusammenfassen lassen, ist es nöthig, denselben Concentrationsgrad an fremder Substanz in den Flüssigkeiten, welche die lebenden Zellen umspülen, längere Zeit gleichmässig zu erhalten. Dies dürfte für viele toxische Vorgänge schwierig oder unmöglich sein. Bei Versuchen über die Einwirkung giftiger Substanzen auf das Blut ist diese Bedingung leicht zu erfüllen. Wir bedürfen aber zweitens eines Maassstabes für die Intensität einer Einwirkung. Hierfür benutzte ich die Geschwindigkeit der Reaction, welche zwischen dem Protoplasma der rothen Blutkörperchen und der zugesetzten fremden Substanz eintritt und zur Zerstörung und Auflösung der lebenden Zellen führt. Setzt man die Zeit, welche verläuft, bis die Einwirkung einer gemessenen Menge fremder Substanz auf das lebende Protoplasma zu einem bestimmten Ziele gelangt, reciprok, so erhält man ein Maass für die Intensität des toxischen Effectes. Haben wir demnach zwei gleiche Mengen Blut, setzen dieselben verschiedenen Concentrationen eines Mittels aus, das die Blutkörperchen zerstört, und beobachten die Zeiten t_1 und t_2, innerhalb welcher ein gleicher Grad von Durchsichtigkeit des Blutes hervorgerufen wird, wie bei einem Controllpräparat, so verhalten sich die Intensitäten $i_1 : i_2 = \frac{1}{t_1} : \frac{1}{t_2}$. Diese Beobachtungen sind ziemlich scharf zu machen, und die experimentellen Schwierigkeiten lagen, wie wir weiter sehen werden, anderswo als darin, dass es bei einiger Uebung unausführbar gewesen wäre, den Endpunkt der Reaction, die vollkommene Auflösung der Blutkörperchen, ausreichend scharf zu bestimmen.

Fügt man zu je 10 ccm defibrinirten Blutes, welches sich in mit Gummistopfen wohl verschlossenen Reagenzgläsern befindet, 0,4 bis etwa 1 ccm Aether, schüttelt gut durch und beobachtet, wie viel Zeit vergeht, bis man das Licht einer Kerze durch die nach dem Umkehren des Gefässes an der Glaswand adhärirende Blutschicht mit gleicher Deutlichkeit sieht, wie bei einem fertigen Controllpräparat, so findet man, dass die Dosis Aether, welche in der halben Zeit die Blutkörperchen zur Auflösung bringt, als eine andere, nur um einen kleinen Bruchtheil die halb so intensiv wirkende Aethermenge übertrifft. Man erhält nun aber keineswegs, wenn die Dosis

um einen gleichen Betrag sich vergrössert, ein gleiches Verhältniss der zur vollständigen Auflösung der Blutkörperchen nöthigen Zeitintervalle. Wäre dies der Fall, so erhielten wir, wenn wir Dosen als Abscissen, Zeiten als Ordinaten auftragen, graphisch eine gerade Linie, welche im Bereich der kleineren Dosen sich von der Abscissenlinie entfernt, mit den wachsenden Dosen sich derselben nähert, um einen Winkel von bestimmter Grösse mit ihr zu bilden. Statt dessen nehmen die Zeiten im Bereich der kleinsten wirksamen Dosen rascher ab als fernerhin, und wir erhalten graphisch eine Curve, welche dem Anfangspunkte des Coordinatensystems ihre convexe Seite zuwendet. Dieselben Resultate erhält man auch mit Alkohol, Amylenhydrat, Chloralhydrat und Chloroform, nur dass die Dosen, welche eine gleich intensive Wirkung entfalten, beim Alkohol am grössten, beim Chloroform am kleinsten sind.[1])

Ich stellte mir nun nach diesen Vorversuchen die Aufgabe, die Beobachtungen womöglich so genau zu machen, dass eine ziffermässige Fixirung der Beobachtungsreihen und des Gesetzes, welches dieselben beherrscht, sich mit mathematischen Hülfsmitteln durchführen liesse, war aber zunächst genöthigt, nach einer für diesen Zweck ausreichend scharfen, experimentellen Methode zu suchen.

Behält man nämlich die Methode, Blut mit einem flüssigen Alkylderivat zu mischen, bei, so gelangt man, selbst wenn Blut und Substanz exact durch Wägung bestimmt werden, die Temperatur constant[2]) bleibt, und die Zeit durch Signale auf einer rotirenden Trommel notirt wird, doch nur zu ungenauen Resultaten. Der Fehler scheint mir darin zu liegen, dass auch bei sehr energischem Durchschütteln der Mischung aus Blut und dem zu prüfenden Körper ein Theil der wirksamen Substanz eine messbare Zeit hindurch in Emulsion verbleibt, und nur der Theil wirken kann, welcher in der Blutflüssigkeit sich gelöst hat; denn ich erzielte bessere Resultate, als ich die Substanz in 1 procentiger Kochsalzsolution gelöst anwandte.

Hier kam es nun zunächst darauf an, so flüchtige Körper wie Aether und Chloroform in genau gemessenen Mengen in die Reagensgläser ohne Verlust überzuführen.

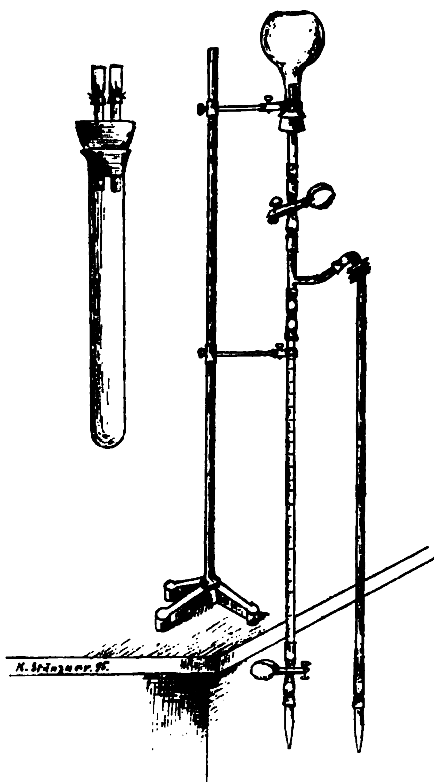
Ich wandte hierzu die folgende Methode an.

---

1) Die Substanzen scheinen also in der Intensität ihrer Einwirkung auf die lebenden Blutkörperchen und in der Intensität, welche sie als Narcotica entfalten, dieselbe Reihenfolge inne zu halten.

2) Die Gefässe wurden in einem passenden Gestelle in einen Kübel mit Eis gestellt.

Die Menge der wohl getrockneten Substanz, deren Wirkung geprüft werden sollte, wurde in einem Messkolben gewogen, derselbe schnell bis zur Marke [1]) mit 1 proc. Kochsalzlösung gefüllt und mit einem von einer kurzen Glasröhre durchbohrten Kork verschlossen. An das hervorragende Glasrohr ist ein mit Quetschhahn zugeklemmter Gummischlauch angefügt. Andererseits wird das obere Ende einer Bürette durch ein Schlauchstück mit einem T-Rohr verbunden, dessen horizotaler Arm etwas nach aufwärts gekümmt ist. An diesem horizontalen Theile des ⊢-Rohres befestigt man einen langen Schlauch, welcher bis an das untere Ende der Bürette reicht und dort mit einer ähnlichen, etwas ausgezogenen Glasröhre versehen ist wie das untere Ende der Bürette selbst.



Zum Gebrauch fixirt man den Kolben, welcher die Lösung enthält, mit seinem Halstheil nach unten an einem passenden Stativ, bringt das ihm angefügte Schlauchstück mit dem oberen vertikalen Arm des T-Rohres in Verbindung, schliesst den am horizontalen Arm des T-Rohres angefügten Schlauch durch eine Klemme dicht an seiner Ansatzstelle ab und füllt die Bürette bis zu der gewünschten Marke. Dies geschieht nur dann mit genügender Schnelligkeit, wenn die Kolben und Bürette verbindenden Zwischenstücke ausreichend weit sind. Als Aufnahmegefässe dienten Reagensgläser von gleicher Form und Grösse, welche mit doppelt durchbohrtem Gummistopfen verschliessbar sind. Die beiden Oeffnungen des Stopfes sind von kurzen Glasröhren eingenommen, an die sich kurze Schlauchstücke anfügen.[2]) Zum Zweck des Füllens aus der Bürette mit einer gemessenen Menge Lösung verbindet man ein Schlauchstück der Aufnahmegefässe mit dem unteren Theil der Bürette, das andere mit dem am horizontalen Arm des

1) Eine durch den Lösungsvorgang eingetretene Contraction der Flüssigkeit veranlasste fast bei allen Substanzen ein zweites Nachfüllen.

2) Herr College Stünzner hatte die Freundlichkeit, diese Anordnung auf der beistehenden Figur wiederzugeben.

T-Rohres befestigten Gummischlauch und öffnet den Quetschhahn der Bürette und die Klemme des Gummischlauches. So fliesst ein bestimmtes Volumen Flüssigkeit in das Aufnahmegefäss, und ein gleiches Volumen Luft kehrt aus dem Aufnahmegefäss in den oberen Theil der Bürette zurück, ohne dass eine Communication mit der Atmosphäre einen wesentlichen Verlust an flüchtiger Substanz hätte herbeiführen können. Ist das Bürettiren [1]) vollendet, so schliesst man die Oeffnungen der Schlauchstücken des Aufnahmegefässes entweder durch eingesteckte Glasstäbe oder durch einen Quetschhahn.

In die Aufnahmegefässe kamen bei den Experimenten mit Chloralhydrat und Amylenhydrat, mit welchen die meisten und genauesten Versuche angestellt wurden, je nach dem gewählten Intervall 20, 19,5 19, 18,5 ccm u. s. w. der betreffenden mit 1 proc. NaCl-Solution angefertigten Lösung, nachdem vorher 0, 1,0, 1,5 ccm u. s. w. 1 proc. Kochsalzlösung eingefüllt worden waren. In jedem Gefäss befanden sich demnach 20 ccm Flüssigkeit mit wechselnden Mengen der wirksamen Substanz. Zu diesen auf 0° abgekühlten Lösungen wurden je 1 ccm defibrinirtes Blut derselben Temperatur hinzugesetzt, dann das Gefäss, nachdem man gut durchgeschüttelt, in das schmelzende Eis zurückgestellt.

Bei diesem auf das Zwanzigfache verdünnten Blute vergleicht man natürlich nicht die Durchsichtigkeit der an der Glaswand adhärirenden Blutschicht, sondern die der gesammten Lösung in der ganzen Dicke des Gefässes mit der eines fertigen Controlpräparates. Hierfür müssen nothwendiger Weise die Dimensionen aller Reagensgläser dieselben sein. Am besten beobachtet man bei Gläsern von cylindrischer Form, wenn man das Gefäss senkrecht gegen ein 3—4 Meter entferntes Fenster hält und auf die deutliche Begrenzung eines horizontalen Fensterbalkens einstellt. Zur Zeitmessung diente einfach eine Taschenuhr.

Erst mit Hülfe dieser Methode, bei welcher die wirksame Substanz in 1 proc. Kochsalzsolution gelöst mit dem Blute in Berührung kam, gelangten wir zu Beobachtungsreihen, welche für die Rechnung brauchbar waren. Es ergiebt sich somit, dass der Vorsatz, biologische Beobachtungen einer mathematischen Verwerthung zu unterwerfen, sich in soweit nützlich erwies, als er zu einer Verbesserung der experimentellen Methode nöthigte. Wäre es uns nur auf eine graphische Wiedergabe der Beobachtungsresultate angekommen, so

1) Diese Art zu Bürettiren wurde, weil sie ziemlich bequem und einwandfrei ist, auch für so wenig flüchtige Körper wie Chloralhydrat und Amylenhydrat angewandt, obwohl ich glauben möchte, dass man auch mit dem gewöhnlichen Verfahren des Abmessens hier auskommen kann.

wären wir jedenfalls bei der ungenaueren Versuchsanordnung, bei welcher wir Blut und Aether direct mischten, stehen geblieben.

Beobachtungen und Rechnung.

Wenn ich nun den Versuch mache, für die im Folgenden mitzutheilenden Beobachtungen die Form einer mathematischen Gleichung aufzusuchen, so scheint es mir zweckmässig den Begriff Intensität zunächst unberücksichtigt zu lassen, vielmehr einfach die Grössen unverändert zu verwenden, welche die Beobachtung direct liefert, nämlich Dosis und Reactionszeit, und dieses aus dem Versuch sich ohne Weiteres ergebende Werthepaar als die Veränderlichen einer Gleichung anzusehen. Den Begriff Intensität, welchen ich oben als Reactionsgeschwindigkeit definirte, und somit als eine Function der Reactionszeit auffasste, führe ich erst später ein.

Bei jedem solchen Versuche, Beobachtungsreihen in Form einer Gleichung wiederzugeben, spielt aber ein Begriff vielleicht die wichtigste Rolle, nämlich der des Beobachtungsfehlers. Denn es ist von vornherein klar, dass jede Einzelbeobachtung verschiedene Fehler aufweist, die aus sehr mannichfaltigen Quellen stammen. Es ist unmöglich in mathematischem Sinne genau an der Bürette die Lösung mit der wirksamen Substanz abzumessen, ebensowenig die blosse Kochsalzlösung, ebensowenig das Blut. Auch das Durchschütteln beim Zusammenbringen des Blutes mit der Lösung der zu prüfenden Substanz geschieht nicht gleichmässig, und die Messung der Zeit mit der Taschenuhr bedingt gewisse Fehler. Ueber diese Verhältnisse haben wir aber noch ein ziemlich sicheres Urtheil. Schwieriger ist es anzugeben, in welchen Grenzen die Fehler schwanken können, welche durch eine ungenaue Bestimmung der Endreaction, der vollkommenen Auflösung der rothen Blutkörperchen, bedingt werden. Denn das wird zum Theil von der Uebung des Beobachters und bei der ziemlich primitiven Weise, wie wir unsere Experimente anstellen konnten, in gewissem Grade auch vom Wetter, ob der Himmel bedeckt oder wolkenlos ist, von der Tageszeit abhängen. Endlich war es nothwendig, die Gefässe zur Beobachtung kurze Zeit aus dem Eiskübel zu entfernen. Die Temperatur war demnach nicht völlig constant zu erhalten. Diese verschiedenen Fehler mögen nun bei jeder Einzelbeobachtung theils positiv, theils negativ sein; ihre algebraische Summe, welche den gesammten Fehler jedes Werthepaares darstellt, strebt aber, wie die Wahrscheinlichkeitsrechnung lehrt, einem Minimum zu. Wir werden uns jedoch der Wahrheit um so mehr nähern, je mehr Beobachtungen angestellt und in der Rechnung

verwerthet wurden, und ein solches Gesetz wird die grösste Wahrscheinlichkeit besitzen, das mit keinem der gefundenen Werthe völlig übereinstimmt, sich aber allen bis auf einen geringfügigen Unterschied gut anschliesst. Versucht man es aber diese Differenz zwischen den Werthen, wie sie die gefundene Gleichung liefert, und jedem einzelnen beobachteten Werthepaar zu vergleichen, so ist man genöthigt, entweder Zeit oder Dosis für absolut richtig gemessen zu betrachten; man rechnet demnach die Fehlersumme, die sich in Wirklichkeit sowohl auf die Bestimmung der Zeit, als auf die Abmessung der Flüssigkeiten vertheilt, nur der einen Art von Werthen zu. Dies ist bei der Beurtheilung der unten ausführlich mitgetheilten Fehlertabellen zu berücksichtigen. Für solche Coordinatenpaare, welche mittlere Dosen und mittlere Zeiten enthalten, zeigt der Fehler in der Tabelle, welche exact gemessenen Zeiten entspricht, etwa dieselbe Grösse wie in der zugehörigen, aber auf exact bestimmte Dosen bezogenen. Anders verhält es sich mit Coordinatenpaaren, welche niedrige Dosen und lange Zeiträume, oder hohe Dosen und kurze Zeiten enthalten. Hier erscheint derselbe Fehler in einer Tabelle ziemlich klein, in der anderen verhältnissmässig gross. Man erhält somit nur aus der Vergleichung zweier correspondirender Tabellen ein deutliches Bild, und ich füge deshalb noch eine graphische Darstellung bei, in welcher Kreuze die einzelnen Beobachtungen, ausgezogene Linien die Resultate der Rechnung wiedergeben.

Ich benutzte in allen meinen Versuchen aus dem Schlachthause bezogenes Kalbsblut, gelangte aber im Sommer zu einem in einer Beziehung abweichenden, ein wenig complicirteren Resultate gegenüber den einfacheren Ergebnissen, welche die Winterversuche lieferten.

Dementsprechend gestaltet sich auch die Methode der Rechnung bei den Sommerversuchen etwas anders, als bei den übrigen; ich gebe zunächst einen Sommerversuch als Beispiel.

Temperatur 0°. Chloralhydratlösung 5,62 procentig.

x = Dosis in ccm Lösung	y = Reactionszeit in Minuten
$x_1 = 14$	$y_1 = 95$
$x_2 = 14{,}5$	$y_2 = 77$
$x_3 = 15$	$y_3 = 61{,}25$
$x_4 = 15{,}5$	$y_4 = 52{,}5$
$x_5 = 16$	$y_5 = 40$
$x_6 = 16{,}5$	$y_6 = 34{,}5$
$x_7 = 17$	$y_7 = 20{,}5$ (Taf. I).

Ich betrachte diese Curve als den negativen Theil einer logarithmischen Linie, deren Asymptote in der Entfernung b vom Nullpunkte.

des Coordinatensystem senkrecht auf der Abscissenaxe (x-Linie)' errichtet ist. Dieser Auffassung liegt die Annahme zu Grunde, dass die krumme Linie, welche das unseren Beobachtungen entsprechende Gesetz wiedergiebt, die x-Axe in einem bestimmten Punkte schneiden wird, dass sie andererseit die Ordinatenaxe nie erreicht, sich ihr aber in unendlicher Verlängerung bis auf eine bestimmte Entfernung b nähert.

Die Gleichung unserer Curve ist damit

$$a^{-y} = x - b.$$

Wir haben somit anscheinend nur zwei Unbekannte a und b. Versucht man es aber nur aus zwei Beobachtungen z. B.

$$a^{-95} = 14 - b \text{ und } a^{-26,5} = 17 - 6$$

die Werthe a und b zu bestimmen, so kommt man zu Gleichungen mit so hohen Potenzen, dass eine Auflösung illusorisch wird. Ich benutzte daher drei beobachtete Werthe und interpolirte nur einen vierten, welcher so gelegt ist, dass

$$y_\alpha - y_\beta = y_\gamma - y_\xi \text{ ist.}$$

Den drei beobachteten Coordinaten $y_\alpha = 95$, $y_\beta = 77$, $y_\gamma = 40$ wäre also ein $y_\xi = 22$ zuzufügen.

Um das zu $y = 22$ zugehörige x zu finden, nimmt man an, dass die Strecke der Curve zwischen $y = 40$ und $y = 20,5$ eine gerade Linie darstelle, womit man keinen wesentlichen Fehler begeht, und theilt das Stück

$$x_7 = 17 \text{ minus } x_5 = 16 = 1$$

in dem Verhältniss von $18 : 1,5$, so erhält man $x_\xi = 16 \frac{12}{13}$.

Es ergeben sich somit die Gleichungen

$$a^{-95} = 14 - b \qquad a^{-40} = 16 - b$$

$$a^{-77} = 14,5 - b \qquad a^{-22} = 16\frac{12}{13} - b$$

durch Subtraction

$$a^{-77}(a^{-18} - 1) = -0,5 \qquad a^{-22}(a^{-18} - 1) = -\frac{12}{13};$$

durch Division

$$\frac{a^{-77}}{a^{-22}} = \frac{-0,5}{-\frac{12}{13}} = \frac{13}{24} = a^{-55}.$$

Daraus $a^{-1} = 0,988914$.

Ich berechnete ein zweites a^{-1} aus den Werthen

$$y = 77 \qquad y = 61,25$$
$$y = 61,25 \qquad y = 45,5$$

und den zugehörigen x und erhalte

$$a^{-1} = 0,975318.$$

Das arithmetische Mittel ist $a_m^{-1} = 0,982116$; es weicht von jedem der anderen Werthe um 0,006798 ab.

Will man nun unter Benutzung dieser mittleren a^{-1} noch b bestimmen, so ist noch folgendes zu berücksichtigen.

Da $a^0 = 1$ ist, und die rechte Seite der Gleichung $a^{-y} = x - b$, demnach erst für positive y einen über die Einheit hinausgehenden Werth besitzt, so müssen wir einen Factor m bestimmen, mit welchem multipli-

cirt unsere in Cubikcentimetern Einheit ausgedrückten x-Werthe in der Einheit a° sich wiedergeben lassen.

Unsere Gleichung enthält somit in Wirklichkeit drei Unbekannte. Dieser Factor m ist natürlich ein Bruch. Es ergiebt sich aus je zwei Gleichungen:

$a^{[illegible]} = 17\,m - bm$	$a^{-40} = 17\,m - bm$	$a^{[illegible]} = 15\,m - bm$
$a^{-95} = 14\,m - bm$	$a^{[illegible]} = 14.5\,m - bm$	$a^{[illegible]} = 14,5\,m - bm$
$m_1 = 0,170232.$	$m_2 = 0,1577566.$	$m_3 = 0,163532.$

Das arithmetische Mittel ist mm = 0,1639502.

Aus der Gleichung jedes Coordinatenpaares läst sich bm bestimmen; aus $a^{-95} = 14\,m - bm$ ergiebt sich

bm = 2,115228

aus den übrigen Gleichungen

bm = 2,1250849
bm = 2,1281440
bm = 2,1373422
bm = 2,0963774
Mittelwerth bm = 2,1210343.

Die Gleichung, welche wir aus unserer Beobachtungsreihe ableiteten, lautet demnach:

$$0,982116^y = x \,.\, 0,1639502 - 2,1210343$$

und giebt bei der Annahme exact gemessener Dosen folgende Uebereinstimmung mit den einzelnen Beobachtungen:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 96,8$	95	+ 1,8
$y_2 = 75,4$	77	— 1,6
$y_3 = 60$	61,25	— 1,25
$y_4 = 48$	52,5	— 4,5
$y_5 = 38,1$	40	— 1,9
$y_6 = 29,78$	34,25	— 4,22
$y_7 = 22,5$	20,5	+ 2

bei der Annahme exact beobachteter Reactionszeiten:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 14,035$	14	+ 0,035
$x_2 = 14,457$	14,5	— 0,043
$x_3 = 14,957$	15	— 0,043
$x_4 = 15,302$	15,5	— 0,198
$x_5 = 15,901$	16	— 0,090
$x_6 = 16,201$	16,5	— 0,299
$x_7 = 17,15$	17	+ 0,15.

Der Werth b, welcher für unsere weiteren Beobachtungen der wichtigste ist, erscheint in der Gleichung ausgedrückt in der Einheit

a°, b = 2,1210943,

in der Einheit 1 ccm Lösung ist

b = 12,937

bezogen auf die in 21 ccm Lösung vorhandene Menge Chloralhydrat

$$b = 0{,}72706,$$

procentisch ausgedrückt

$$b = 3{,}462 \text{ Proc.}$$

Dies ist also der Procentgehalt, welcher in unendlicher Zeit eine Auflösung des Protoplasmas rother Blutkörperchen herbeiführen würde; steigt der Procentgehalt nur um 0,284, so findet bereits in 95 Minuten die Zerstörung statt; eine weitere Steigerung um 0,808 Proc. setzt die Reactionszeit auf 20,5 Minuten herab. Den geringen Unterschieden der angewandten Mengen wirksamer Substanz stehen ausserordentlich grosse Differenzen der zugehörigen Reactionszeiten gegenüber.

Ich gebe nun gern zu, dass wir für diesem einen Versuche mit Hülfe der Rechnung gegenüber der einfachen, graphischen Darstellung wenig mehr gewonnen haben, als dass der wichtige Werth der Asymptotenabscisse b, dessen Existenz sich für den Sachkundigen schon aus der Aufzeichnung der Beobachtungen auf Tafel I ergiebt, nun auch durch die Rechnung seine Bestätigung findet. Aus den im Folgenden mitzutheilenden Doppelversuchen, bei welchen dasselbe Blut zur selben Zeit einerseits mit wechselnden Mengen Chloralhydrat, andererseits mit verschiedenen Dosen Amylenhydrat in Reaction tritt, wird sich die Bedeutung der Asymptotenabscisse noch weiter ergeben.

Chloralhydrat 5 proc., Amylenhydrat 9 proc. durch Auffüllung gewogener, getrockneter Substanzmengen mit 1 Proc. Kochsalzlösung hergestellt.

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16$ ccm	$y_1 = 97$ Min.	x_1 17,5 ccm	$y_1 = 15{,}7$ Min.
$x_2 = 16{,}5$ =	$y_2 = 76{,}5$ =	x_2 18 =	$y_2 = 89{,}5$ =
$x_3 = 17$ =	$y_3 = 66$ =	x_3 18,5 =	$y_3 = 50$ =
$x_4 = 17{,}5$ =	$y_4 = 58$ =	x_4 19 =	$y_4 = 26{,}75$ =
$x_5 = 18$ =	$y_5 = 50$ =	x_5 19,5 =	$y_5 = 10{,}75$ =
$x_6 = 18{,}5$ =	$y_6 = 40$ =		
$x_7 = 19$ =	$y_7 = 35$ =		
$x_8 = 19{,}5$ =	$y_8 = 31{,}5$ =		
$x_9 = 20$ =	$y_9 = 28$ =		

Die Gleichung für die Chloralhydratcurve lautet nach der oben geschilderten Methode der Rechnung gewonnen und auf eine Einheit $x = 1/2$ ccm bezogen:

$$0{,}976779^{y} = x \,.\, 0{,}053486 - 1{,}60914$$

und giebt folgende Uebereinstimmung bei der Annahme eines exact gewonnenen y:

berechnet in 1/2 ccm Einheit	gemessen als 1/2 ccm	Fehler in 1/2 ccm	Fehler in 1 ccm Einheit
$x_1 = 32$	32	0	0
$x_2 = 33{,}184$	33	+ 0,184	+ 0,092
$x_3 = 34{,}049$	34	+ 0,049	+ 0,0245
$x_4 = 34{,}87$	35	— 0,13	— 0,065
$x_5 = 35{,}86$	36	— 0,14	— 0,07
$x_6 = 37{,}39$	37	+ 0,39	+ 0,195
$x_7 = 38{,}30$	38	+ 0,3	+ 0,15
$x_8 = 39{,}005$	39	+ 0,005	+ 0,0025
$x_9 = 40{,}117$	40	+ 0,117	+ 0,0585

Die Amylenhydratcurve giebt die Gleichung:

$$0{,}99\,009^y = x \,.\, 0{,}3\,451\,618 - 5{,}80\,734$$

und folgende Dosirungsfehler:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 17{,}431$	17,5	— 0,069
$x_2 = 18{,}012$	18	+ 0,012
$x_3 = 18{,}585$	18,5	+ 0,085
$x_4 = 19{,}045$	19	+ 0,045
$x_5 = 19{,}418$	19,5	— 0,082

Der Werth der Asymptotenabscisse b, welcher auf der rechten Seite der Gleichungen als Subtrahendus in der Einheit a^0 ausgedrückt ist, beträgt in ccm Einheit

für Chloralhydrat: 15,043 ccm,
für Amylenhydrat: 17,217 ccm,

in Grammeinheit:

Chl. 0,75 214, Am. 1,54 953,

in Procentzahlen:

Chl. 3,5816 Proc., Am. 7,3787 Proc.

Bildet man die Proportionszahl der Asymptotenabscissen, so ergiebt sich $\frac{2{,}06}{1}$. Wir werden weiter sehen, dass dieses Verhältniss constant bleibt.

Ich sagte nun schon oben, dass die im Winter angestellten Experimente andere, einfachere Resultate ergeben haben, glaubte aber anfangs die Ursache dafür in einem anderen störenden Factor suchen zu müssen, als darin, dass das benutzte Blut einige Zeit bei mässig hoher Temperatur aufbewahrt worden war, um so mehr, als sich dieses im Sommer aus dem Schlachthaus bezogene Blut für die Ernährung eines Froschherzens am William'schen Apparat brauchbar erwies. Bei der Art, wie die Lösungen durch Zugiessen von 1 Proc. Kochsalzsolution zu der gewogenen Substanzmenge hergestellt wurden, erhält man natürlich einen Salzgehalt der Chloralhydrat-, resp. Amylenhydratlösungen von etwas weniger als 1 Proc. Da man aber später 1 proc. NaCl-Lösung in wechselnden Mengen hinzufügt, so nimmt innerhalb der Reagensgläser der Kochsalzgehalt für

steigende Chloralhydrat-, resp. Amylenhydratmengen ab, für fallende zu. Die Unterschiede sind freilich sehr klein. Nichtsdestoweniger schien mir ein directer Versuch nothwendig zur Entscheidung der Frage, ob ein schwankender Salzgehalt bei gleichbleibender Concentration an wirksamer Substanz von Einfluss sei auf die Schnelligkeit, mit welcher die Blutkörperchen zerstört werden. Bei einer Menge von 0,9115 Chloralhydrat in je 21 ccm Lösung wird folgendes Resultat erhalten.

Temperatur 0°.

NaCl	Zerstörung der Blutkörperchen nach
0,75 Proc.	$42^1/_2$ Minuten
0,8874 „	$45^1/_2$ „
1,0248 „	$48^1/_2$ „
1,0935 „	$47^1/_2$ „
1,2446 „	48 „
1,40265 „	$48^1/_4$ „
1,437 „	48 „

Wir ersehen aus diesen Werthen einerseits, dass die Beobachtungen mit einem Salzgehalt von über 1 Proc. ziemlich gut unter einander übereinstimmen, andererseits findet aber eine beschleunigte Auflösung der rothen Blutkörperchen durch Chloralhydrat statt, sobald der Salzgehalt sich der Concentration der physiologischen Kochsalzlösung nähert. Bei dem oben beschriebenen Versuche, wo wechselnde Chloralhydratmengen einwirkten, besitzt aber die kleinste Dosis $x = 16$ ccm einen Salzgehalt von 0,96 Proc., die grösste $x = 20$ ccm von 0,95 Proc.; bei dem Amylenhydratversuche bewegen sich die Concentrationen an Kochsalz zwischen der höchsten und niedrigsten Dosis von 0,9025 Proc. bis 0,915 Proc. Diese Unterschiede sind so gering, dass ich nicht glauben kann, man dürfe auf sie die complicirte Form unserer Curve beziehen; es erscheint mir das Wahrscheinlichste, dass wir ein Blut vor uns hatten, welches, wenn auch noch brauchbar zur Ernährung eines Froschherzens, doch schon im Absterben begriffen war, und dass dieser Umstand unsere Resultate beeinflusste.

Die Winterversuche gaben die folgenden Beobachtungsreihen. Von einer in Bezug auf Chloralhydrat 5,0292 proc., auf NaCl 1 proc. Lösung wurden die unten angegebenen Mengen in Reagenzgläser gebracht und durch Zusatz von 1 proc. Kochsalzlösung auf 20 ccm. aufgefüllt, sodass der Kochsalzgehalt in allen Gefässen constant blieb. Ebenso wurde mit einer 8,9872 Proc. Amylenhydratlösung verfahren, die gleichfalls 1 Proc. Kochsalz enthielt. Der Blutzusatz und die Erhaltung gleichmässiger Temperatur geschahen wie oben. Es ergab sich folgendes Resultat:

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16,5$	$y_1 = 46,25$	$x_1 = 18,2$	$y_1 = 66,25$
$x_2 = 17$	$y_2 = 41,25$	$x_2 = 18,5$	$y_2 = 52,5$
$x_3 = 17,5$	$y_3 = 34,25$	$x_3 = 18,8$	$y_3 = 37,25$
$x_4 = 18$	$y_4 = 30$	$x_4 = 19,1$	$y_4 = 35,5$

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_5 = 18,5$	$y_5 = 26,25$	$x_5 = 19,4$	$y_5 = 28,5$
$x_6 = 19$	$y_6 = 24$	$x_6 = 19,7$	$y_6 = 23,5$
$x_7 = 19,5$	$y_7 = 20,5$	$x_7 = 20$	$y_7 = 20,5$
$x_8 = 20$	$y_8 = 17,5$		

Es schien mir, als ob die krummen Linien, welche aus diesen beiden Beobachtungsreihen resultiren, ein ziemlich einfaches Gesetz wiedergäben. Einiges Probiren brachte mich dazu, dass wir vielleicht eine gleichseitige Hyperbel vor uns hätten, deren eine Asymptote durch die Abscissenlinie, die andere durch eine Senkrechte in bestimmter Entfernung von der Ordinatenaxe auf der Abscissenlinie errichtet, dargestellt wurde. Bei der Hyperbel, auf ihre Asymptoten bezogen, bleibt das Product der Coordinaten constant. Wir haben demnach folgenden Ansatz:

$$(x - b)\, y = A, \quad \text{resp.} \quad xy - by - A = 0.$$

Von solchen Gleichungen können wir n der Anzahl der Beobachtungen entsprechend herstellen, und die gesuchten Constanten A und b werden sich aus je zwei von diesen Gleichungen berechnen lassen. Deswegen aber, weil jeder Einzelbeobachtung ein Fehler von vorläufig unbekannter Grösse beigemengt ist, würde man ebenso so viel verschiedene Werthe für A und b erhalten, wie Combinationen von je zwei Gleichungen möglich sind. Auf ein hypothetisches, fehlerfreies A und b bezogen erhält man demnach aus jeder Beobachtung die Gleichung:

$$xy - by - A = v.$$

Der Fehler v jeder Einzelbeobachtung kann nun aber positiv oder negativ sein; er bleibt in beiden Fällen von gleicher Grösse. Würden wir demnach die n-Gleichungen

$$x_1 y_1 - b y_1 - A = v_1$$
$$x_2 y_2 - b y_2 - A = v_2$$
$$x_n y_n - b y_n - A = v_n$$

addiren, so würden in der Fehlersumme $v_1 + v_2 + v_3 + \ldots . v_n$ die positiven und negativen Fehler einander theilweise aufheben. Um dies zu vermeiden, erhebt man die Gleichung jeder einzelnen Beobachtung im Quadrat und erhält

$$x_1^2 y_1^2 - 2 x y_1^2 b - 2 x_1 y_1 A + b^2 y_1^2 + 2 b A y_1 + A^2 = v^2,$$

ebenso für $x_2, y_2,$

und für sämmtliche n-Beobachtungen. Wenn man nunmehr alle n-Gleichungen addirt, so findet keine gegenseitige Aufhebung der Fehler mehr statt, denn die Quadrate der negativen Fehler haben ihrerseits gleichfalls ein positives Vorzeichen und man erhält

(Σ = Summe)

$$\Sigma x^2 y^2 - 2 . b \Sigma x y^2 - 2 A \Sigma x y + b^2 \Sigma y^2 + 2 b A \Sigma y + n A^2$$
$$= v_1^2 + v_2^2 + v_3^2 + \ldots . v_n^2 = V.$$

Bildet man aus dieser Gleichung die beiden partiellen Differentialquotienten nach A und b, so ergiebt sich

$$\frac{\partial V}{\partial A} = 2 n A + 2 b \Sigma y - 2 \Sigma x y$$

$$\frac{\partial V}{\partial b} = 2\Sigma y A + 2b\Sigma y^2 - 2\Sigma x y^2.$$

Da man aber diejenigen Werthe für A und b finden will, für welche der Fehler jeder einzelnen Beobachtung, und damit auch die Summe der Fehlerquadrate ein Minimum ist, so muss man die Differentialquotienten gleich Null setzen. Man erhält demnach nach Division mit 2 die beiden Gleichungen:

$$nA + b\Sigma y - \Sigma x y = 0$$
$$\Sigma y A + b\Sigma y^2 - \Sigma x y^2 = 0$$

aus welchen A und b zu bestimmen sind.

Diese von Gauss angegebene Methode der kleinsten Quadrate liefert, auf unsere beiden Beobachtungsreihen angewandt, für Chloralhydrat die Gleichung

$$(x - 14{,}373)\, y = 106{,}943,$$

wenn wir 1 ccm Lösung als Einheit betrachten, oder

$$(x - 0{,}7228)\, y = 5{,}3784,$$

wenn wir Grammeinheit wählen, endlich

$(x - 3{,}4419)\, y = 24{,}659$, procentisch ausgedrückt,

für Amylenhydrat

$(x - 17{,}4418)\, y = 55{,}0808$ in ccm-Einheit,
$(x - 1{,}5675)\, y = 4{,}9502$ in Grammeinheit,
$(x - 7{,}4643)\, y = 23{,}5723$ in Procenten.

Für Chloralhydrat ergiebt sich aber folgende Uebereinstimmung zwischen den Beobachtungen und dem Resultat der Rechnung.

Setzt man zunächst die x als absolut richtig gemessen voraus:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 19{,}0$	17,5	+ 1,5
$y_2 = 20{,}8$	20,5	+ 0,3
$y_3 = 23{,}1$	24,0	— 0,9
$y_4 = 25{,}9$	26,25	— 0,35
$y_5 = 29{,}48$	30	— 0,52
$y_6 = 34{,}2$	34,25	— 0,05
$y_7 = 40{,}709$	40,25	+ 0,459
$y_8 = 50{,}2$	46,25	+ 3,95

bezieht man aber die Abweichung nur auf Fehler beim Abmessen an der Bürette, so erhält man:

berechnet	gemessen	Differenz
$x_1 = 20{,}48$	20,0	+ 0,48
$x_2 = 19{,}589$	19,5	+ 0,089
$x_3 = 18{,}789$	19,0	— 0,211
$x_4 = 18{,}447$	18,5	— 0,053
$x_5 = 17{,}938$	18,0	— 0,062
$x_6 = 17{,}495$	17,5	— 0,005
$x_7 = 16{,}965$	17,0	— 0,035
$x_8 = 16{,}685$	16,5	+ 0,185

für Amylenhydrat bei richtiger Dosirung:

berechnet	beobachtet	Fehler
$y_1 = 21,5$	20,5	+ 1
$y_2 = 24,3$	23,5	+ 0,8
$y_3 = 28,1$	28,0	+ 0,1
$y_4 = 33,22$	35,5	— 2,28
$y_5 = 40,55$	37,25	+ 3,3
$y_6 = 52,05$	52,5	— 0,45
$y_7 = 72,6$	66,25	— 6,25

bei genauer Zeitmessung:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 20,128$	20	+ 0,128
$x_2 = 19,78$	19,7	+ 0,08
$x_3 = 19,409$	19,4	+ 0,009
$x_4 = 18,993$	19,1	— 0,107
$x_5 = 18,92$	18,8	+ 0,12
$x_6 = 18,49$	18,5	— 0,01
$x_7 = 18,27$	18,2	+ 0,07

Das Verhältniss der Asymptotenabscisse beider Curven ist

$$\frac{1,5675}{0,7228} = \frac{2,168}{1}.$$

Bei einem andern Versuche wurde eine 5,18 proc. Chloralhydrat- und 9,026 proc. Amylenhydratlösung, beide mit einem Kochsalzgehalt von 1 Proc., in derselben Weise zur Zerstörung der Blutkörperchen benutzt, und die folgenden Beobachtungen erhalten:

Chloralhydrat		Amylenhydrat	
$x_1 = 16$	$y_1 = 61$	$x_1 = 17,6$	$y_1 = 125$
$x_2 = 16,5$	$y_2 = 48\,^1/_6$	$x_2 = 17,9$	$y_2 = 104$
$x_3 = 17$	$y_3 = 41\,^1/_6$	$x_3 = 18,2$	$y_3 = 78$
$x_4 = 17,5$	$y_4 = 37$	$x_4 = 18,5$	$y_4 = 65$
$x_5 = 18$	$y_5 = 33$	$x_5 = 18,8$	$y_5 = 58$
$x_6 = 18,5$	$y_6 = 26,5$	$x_6 = 19,1$	$y_6 = 54,5$
$x_7 = 19$	$y_7 = 25,5$	$x_7 = 19,4$	$y_7 = 45$
$x_8 = 19,5$	$y_8 = 23,5$	$x_8 = 19,7$	$y_8 = 43$
$x_9 = 20$	$y_9 = 20,75$	$x_9 = 20$	$y_9 = 36\,^1/_6$

daraus erhalten wir für Chloralhydrat die Gleichung:

$(x - 13,8975)\, y = 129,247$ in ccm-Einheit,
$(x - 0,71989)\, y = 6,69599$ in Grammeinheit,
$(x - 3,428)\, y = 31,88566$ in Procenten,

für Amylenhydrat:

$(x - 16,5803)\, y = 130,56$ in ccm-Einheit,
$(x - 1,4965)\, y = 11,7843$ in Grammeinheit,
$(x - 7,12619)\, y = 56,1157$ in Procenten.

Die Uebereinstimmung der Gleichungen mit den Messungen ist für Chloralhydrat bei richtigen x:

berechnet	beobachtet	Differenz
$y_1 = 61,54$	61	+ 0,55
$y_2 = 49,71$	48 1/6	+ 1,044
$y_3 = 41,69$	41,66	+ 0,022
$y_4 = 35,9$	37	— 1,1
$y_5 = 31,52$	33	— 1,48
$y_6 = 28,09$	26,5	+ 1,59
$y_7 = 25,34$	25,5	— 0,16
$y_8 = 23,08$	23,5	— 0,42
$y_9 = 21,18$	20,75	+ 0,43

bei richtigem y:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 16,016$	16	+ 0,016
$x_2 = 16,552$	16,5	+ 0,052
$x_3 = 16,999$	17	— 0,001
$x_4 = 17,39$	17,5	— 0,11
$x_5 = 17,814$	18	— 0,186
$x_6 = 18,774$	18,5	+ 0,274
$x_7 = 18,965$	19	— 0,035
$x_8 = 19,397$	19,5	— 0,103
$x_9 = 20,126$	20	+ 0,126

für Amylenhydrat bei richtigem x:

berechnet	beobachtet	Differenz
$y_1 = 128$	125	+ 3
$y_2 = 98,9$	104	— 5,1
$y_3 = 80,5$	78	+ 2,5
$y_4 = 68$	65	+ 3
$y_5 = 58,8$	58	+ 0,8
$y_6 = 51,8$	54,5	— 2,7
$y_7 = 46,3$	48	— 1,7
$y_8 = 41,8$	43	— 1,2
$y_9 = 38,1$	36 1/6	+ 1,933

bei richtigem y:

berechnet	gemessen	Fehler
$x_1 = 17,624$	17,6	+ 0,024
$x_2 = 17,835$	17,9	— 0,065
$x_3 = 18,254$	18,2	+ 0,054
$x_4 = 18,588$	18,5	+ 0,088
$x_5 = 18,831$	18,8	+ 0,031
$x_6 = 18,976$	19,1	— 0,124
$x_7 = 19,300$	19,4	— 0,1
$x_8 = 19,616$	19,7	— 0,084
$x_9 = 20,189$	20,0	+ 0,189

Wir erhalten aber bei diesem dritten Doppelversuche für das Verhältniss der Asymptotenabscissen $\frac{b}{b} = \frac{1,4965}{0,71989} = \frac{2,07879}{1}$.

Bei den beiden früheren Versuchen erhielten wir $\frac{2{,}06}{1}$ und $\frac{2{,}168}{1}$.

Der Mittelwerth aus diesen 3 Versuchen ist demnach $\frac{2{,}1}{1}$.

Hiervon weicht Versuch I um $\frac{0{,}04}{1}$, Versuch II um $\frac{0{,}068}{1}$, Versuch III um $\frac{0{,}022}{1}$ ab.

Das gleiche Verhältniss der Asymptotenabscissen scheint also der feste Punkt zu sein, welcher in allen Versuchen wiederkehrt, die Progression, in welcher die Dauer des Zerstörungsprocesses der rothen Blutkörperchen mit den wachsenden Giftmengen abnimmt, war bei den Winterversuchen eine Hyperbel, bei den im Sommer angestellten Experimenten eine Curve von noch grösserer Steilheit, die man als logarithmische Linie auffassen konnte. Es frägt sich nun aber, ob man überhaupt berechtigt ist, den Werth des Verhältnisses der Asymptotenabscissen deswegen als constant für alle Versuche anzunehmen, weil die Einzelwerthe um diese Zahl als Mittelwerth schwanken.

Dies lässt sich einfach dadurch entscheiden, dass man diese Mittelzahl des Verhältnisses der Asymptotenabscissen als gegeben voraussetzt und untersucht, welche Uebereinstimmung die auf dieser Basis ausgeführte Rechnung mit den beobachteten Werthen liefert. Dieses Verfahren ist aber umso mehr gerechtfertigt, als unsere ganze Methode der mathematischen Verwerthung der Beobachtungen ein Problem der Wahrscheinlichkeitsrechnung, eine Art Statistik ist. Wir haben im Maximum 9 Beobachtungen und suchen die Curve, welche den beobachteten Werthen sich möglichst gut anschliesst; hätten wir in jedem einzelnen Falle die doppelte oder dreifache Zahl gleich guter Beobachtungen, so ist klar, dass die daraus entwickelte Formel mit noch grösserer Wahrscheinlichkeit das Gesetz, welches in Wirklichkeit vorhanden ist, ausdrücken wird.

Sicherlich wird aber diese Formel von der aus weniger Beobachtungen ermittelten um ein Geringes abweichen; wir würden demnach auch einen etwas anderen Werth für den Abstand der Asymptote von der Ordinatenaxe erhalten. Da uns nun diese Ueberlegung dazu führt, dass die gefundenen Asymptotenabscissen keine völlig festen, unverrückbaren, sondern in gewissen eng gezogenen Grenzen schwankende Grössen darstellen, so muss es erlaubt sein, für die Beobachtungen einen mathematischen Ausdruck zu suchen, der das Abständeverhältniss $= \frac{2{,}1}{1}$ enthält.

Hierbei sind wir zugleich für den ersten Doppelversuch im Stande, die Methode der kleinsten Quadrate für die Berechnung der logarithmischen Linie anwenden zu können, während wir früher uns mit einer ungenaueren Interpolation und mit der Einführung häufiger Mittelwerthe begnügen mussten.

Die beiden Unbekannten a^{-1} und m sind aus den Gleichungen

$$\log a^{-1} \Sigma y^2 - \Sigma [y \log (x - b)] - \log m \Sigma y = 0$$

$$- \log a^{-1} \Sigma y + \Sigma [\log (x - b)] + n \log m = 0$$

zu bestimmen, und wir erhalten für den ersten Doppelversuch für Chloralhydrat die Gleichung:

$0{,}978776^y = x \,.\, 0{,}111645 - 1{,}65788$ (vgl. Taf. II, Fig. III grün) und folgende Uebereinstimmung:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 15{,}967$	16	— 0,033	0
$x_2 = 16{,}585$	16,5	+ 0,085	+ 0,092
$x_3 = 17{,}023$	17	+ 0,023	+ 0,0245
$x_4 = 17{,}43$	17,5	— 0,07	— 0,065
$x_5 = 17{,}914$	18	— 0,086	— 0,07
$x_6 = 18{,}646$	18,5	+ 0,146	+ 0,195
$x_7 = 19{,}077$	19	+ 0,177	+ 0,15
$x_8 = 19{,}4064$	19,5	— 0,0936	0
$x_9 = 19{,}9224$	20	— 0,0776	0,0585

für Amylenhydrat die Gleichung:

$0{,}98313^y = 0{,}367388\, x - 6{,}36476$ (vgl. Taf. II, Fig. III grün) und folgende Fehlertabelle:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 17{,}512$	17,5	+ 0,012	— 0,069
$x_2 = 17{,}918$	18	— 0,092	+ 0,012
$x_3 = 18{,}487$	18,5	— 0,013	+ 0,085
$x_4 = 19{,}051$	19	+ 0,051	+ 0,045
$x_5 = 19{,}591$	19,5	+ 0,091	— 0,082

Wir sehen also unter dieser Voraussetzung die unmöglichen Werthe mit einem Fehler gleich Null verschwinden, und eine bessere Vertheilung der Fehler auf die einzelnen Beobachtungen eintreten.

Bei Doppelversuch II ergiebt sich folgende Gleichung und Uebereinstimmung für Chloralhydrat:

$(x - 14{,}69)\, y = 96{,}178$ in ccm-Einheit,

$(x - 0{,}7388)\, y = 4{,}83698$ (vgl. Taf. II, Fig. III roth) in Grammeinheit.

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 20{,}18$	20	+ 0,18	+ 0,483
$x_2 = 19{,}3824$	19,5	— 0,1176	+ 0,089
$x_3 = 18{,}694$	19	— 0,302	— 0,211
$x_4 = 18{,}354$	18,5	— 0,146	— 0,053

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_5 = 17{,}896$	18	— 0,104	— 0,062
$x_6 = 17{,}498$	17,5	— 0,002	— 0,005
$x_7 = 17{,}02$	17	+ 0,02	— 0,035
$x_8 = 16{,}77$	16,5	+ 0,27	+ 0,185

für Amylenhydrat:

$$(x - 17{,}2927)\,y = 59{,}27 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 1{,}5515)\,y = 5{,}3177$ (vgl. Taf. II, Fig. III roth) in Grammeinheit.

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 20{,}18$	20	+ 0,18	+ 0,128
$x_2 = 19{,}81$	19,7	+ 0,11	+ 0,08
$x_3 = 19{,}409$	19,4	+ 0,09	+ 0,009
$x_4 = 18{,}963$	19,1	— 0,137	— 0,106
$x_5 = 18{,}88$	18,8	+ 0,08	+ 0,12
$x_6 = 18{,}42$	18,5	— 0,08	— 0,009
$x_7 = 18{,}107$	18,2	— 0,093	— 0,073

Doppelversuch III ergiebt für Chloralhydrat die Gleichung:

$$(x - 13{,}80241)\,y = 132{,}602 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 0{,}7149)\,y = 6{,}86878$ (vgl. Taf. II, Fig. III blau) in Grammeinheit und folgende Unterschiede zwischen Rechnung und Beobachtung:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 20{,}19$	20	+ 0,19	+ 0,12
$x_2 = 19{,}444$	19,5	— 0,056	— 0,102
$x_3 = 19{,}003$	19	+ 0,003	— 0,035
$x_4 = 18{,}8$	18,5	+ 0,3	+ 0,27
$x_5 = 17{,}82$	18	— 0,18	— 0,186
$x_6 = 17{,}386$	17,5	— 0,114	— 0,1
$x_7 = 16{,}985$	17	— 0,015	— 0,001
$x_8 = 16{,}527$	16,5	+ 0,027	— 0,002
$x_9 = 15{,}976$	16	— 0,024	+ 0,016

für Amylenhydrat erhalten wir die Gleichung:

$$(x - 16{,}6344)\,y = 126{,}886 \text{ in ccm-Einheit,}$$

$(x - 1{,}5014)\,y = 11{,}45273$ (vgl. Taf. II, Fig. III blau) in Grammeinheit.

Diese Gleichung stimmt aber mit den Beobachtungen in folgender Weise überein:

berechnet	gemessen	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 20{,}14$	20	+ 0,14	+ 0,189
$x_2 = 19{,}585$	19,7	— 0,115	— 0,084
$x_3 = 19{,}277$	19,4	— 0,123	— 0,1
$x_4 = 19{,}016$	19,1	— 0,084	— 0,12
$x_5 = 18{,}821$	18,8	+ 0,021	+ 0,03
$x_6 = 18{,}586$	18,5	+ 0,086	+ 0,0889
$x_7 = 18{,}261$	18,2	+ 0,061	+ 0,054
$x_8 = 17{,}855$	17,9	— 0,045	— 0,065
$x_9 = 14{,}649$	17,6	+ 0,049	+ 0,02

Die Resultate der vorstehenden Rechnung, welche auf der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen wie 1 : 2,1 basirt, habe ich auf Taf. II, Fig. III graphisch in der Weise wiedergegeben, dass alle Chloralhydrat- und alle Amylenhydratversuche auf ein gemeinsames Asymptotenpaar bezogen wurden. Infolge davon hat 1 cm Abscisse für jeden der drei Doppelversuche einen etwas anderen Werth, wie es auf der Tafel II mitgetheilt ist. Zusammengehörige Beobachtungsreihen sind in derselben Farbe gezeichnet, und zwar wirkliche Beobachtungen durch Kreuze, die hieraus abgeleitete Curve als ausgezogene Linie dargestellt. Man sieht, dass die Uebereinstimmung von Versuch und Rechnung auch auf dieser Basis eine genügende ist.

Ich habe nun noch die Blutkörperchen zerstörende Wirkung von Aether und Chloroform in der angegebenen Weise geprüft, bin aber deswegen noch nicht zu abschliessenden Resultaten gelangt, weil mir keine genügende Einrichtung zur Verfügung stand, welche eine höhere Temperatur als die von 0° constant zu erhalten erlaubte. Wir konnten, wie oben mitgetheilt, wohl bei directer Vermischung von Aether und Blut eine Zerstörung der Blutkörperchen bei 0° herbeiführen, erhielten aber keine ausreichend scharfen Beobachtungen; als wir aber Aether und Chloroform in 1 proc. Kochsalzsolution gelöst anwandten, bewirkten selbst gesättigte Lösungen bei so niedriger Temperatur keine Aenderung. Als ich nun etwa bei Körpertemperatur untersuchte, ergab sich als weiteres, störendes Moment, dass die Verschlüsse der Gefässe sich mangelhaft erwiesen. Diese verschiedenen Störungen zu vermeiden, lag nicht in meiner Macht. Ich gebe daher nur eine (s. Taf. III, Fig. IV) graphische Darstellung der Resultate zweier einfacher Versuche, Aether braune Kreuze, Chloroform roth, und eines Doppelversuches, Chloroform und Aether blau. Jeder Cubikcentimeter der Abscisse entspricht einem Procentgehalt von 0,238. Bei dem braungezeichneten Aetherversuche war die Temperatur etwa 2° niedriger als bei den übrigen. Trotz dieser mannigfaltigen Fehlerquellen ist doch schon aus der Zeichnung ersichtlich, dass ein ähnliches Gesetz, wie es für Chloralhydrat und Amylenhydrat gefunden wurde, auch für Aether und Chloroform gilt. Diese Aether- und Chloroformversuche wurden im Sommer angestellt, und sie entsprechen auch in der Hinsicht den mit Chloralhydrat und Amylenhydrat ausgeführten Sommerversuchen, als bei ihnen die Abnahme der Reactionszeit schneller erfolgt als es der Hyperbelgleichung entspricht. Wir haben ferner auch bei diesen Versuchen Asymptoten zu erwarten. Die Asymptotenabscissen werden aber namentlich bei so steilen Curven nur wenig von den Beobachtungen mit den niedrigsten Dosen ab-

weichen. Bildet man die Proportion des Procentgehaltes der kleinsten Aetherdosis zur kleinsten Chloroformdosis, so ergiebt sich bei dem blaugezeichneten Doppelversuch:

$$\frac{3,2318}{0,6167} = \frac{5,24}{1}$$

bei den beiden anderen Versuchen:

$$\frac{3,2484}{0,59136} = \frac{5,49}{1}.$$

Also auch bei diesen nicht völlig einwandfreien Beobachtungen und bei einer rohen, rechnerischen Verwerthung der Resultate ist die Abweichung der Ergebnisse verschiedener Versuche keine beträchliche.

Ich habe nun einige Zeit geschwankt, ob man diese Beobachtungsreihen nicht besser in der Weise ausdrücken soll, dass man statt die Dosis in Gewichtseinheit zu bestimmen, die Wirkung einer gleichen Anzahl von Molekeln mit einander vergleicht. Es resultirt daraus aber keine nennenswerthe Vereinfachung. Vielleicht würden die Beziehungen zwischen Moleculargewicht und unseren Constanten durchsichtiger geworden sein, wenn Körper, welche um ein Methyl oder um ein Chloratom oder endlich durch eine doppelte Bindung von einander verschieden sind, zum Vergleich sich hätten heranziehen lassen. Dazu reichten die vorhandenen Mittel nicht aus. Das Eine geht aber aus unseren Beobachtungen hervor, dass in beiden Versuchsreihen der Körper mit höherem Moleculargewicht der wirksamere ist.

Theoretische Verwerthung der Resultate.

Wenn wir zunächst die Resultate eines einzelnen, einfachen Versuchs betrachten, so ist das Eine charakteristisch, dass man einen Punkt auf der Abscissenlinie annehmen muss, bei dem von einer erkennbaren Einwirkung der toxischen Substanz auf die Blutzellen überhaupt erst die Rede sein kann. Diesen Punkt drückt aber der Procentgehalt aus, welcher erst in unendlicher Zeit die Blutzellen zerstören würde, der also dem Werth unserer Asymptotenabscisse entspricht. Bis zu einer bestimmten Concentration leistet das lebende Protoplasma vermöge einer unbekannten, ihm innewohnenden Kraft dem zerstörenden Einfluss der wirksamen Substanz Widerstand. Ist der Procentgehalt auf diesen Werth gestiegen, so ist zwischen der Widerstandskraft der lebenden Zelle und zwischen der toxischen Wirkung des fremden Körpers gleichsam labiles Gleichgewicht eingetreten. Beide halten sich die Waage; man kann daher den unbekannten Werth des Widerstandes, welchen die lebende Zelle der fremden Beeinflussung entgegensetzt, in einer bekannten Grösse in der Concentration einer Chloralhydrat- oder Amylenhydrat-, einer

Aether- oder Chloroformlösung, wie sie dem berechneten Werthe der Asymptotenabscisse entspricht, ausdrücken. Jeder Ueberschuss an wirksamer Substanz führt aber mit immer wachsender Beschleunigung Zerstörung und Auflösung des Zellprotoplasmas herbei.

Die Beziehungen, um nicht zu sagen Gegensätze, zwischen der Widerstandskraft des Protoplasmas und der Einwirkung der fremden Substanz dürfte die folgende physikalische Analogie näher veranschaulichen. Eine Waage, deren Balken und Schalen wir uns der Einfachheit halber gewichtslos denken wollen, sei auf der einen Seite mit einem unbekannten Gewichte b belastet, welches die eine Waagschale zu Boden drückt. Es herrscht somit stabiles Gleichgewicht. Legt man unter Vermeidung jeglichen Stosses auf die andere Waagschale beliebige Gewichte, so wird oberhalb eines bestimmten Grenzwerthes eine Aenderung des Gleichgewichts eintreten, die Waagschale mit dem unbekannten Gewicht b wird steigen, die andere so lange sinken, bis sie auf dem Boden aufruht, bis also neues stabiles Gleichgewicht eingetreten ist. Es sei nun unmöglich, die Einstellung der Waage auf den Nullpunkt direct abzulesen und somit den Werth b ohne Weiteres zu bestimmen; was sich beobachten liesse, seien allein die wechselnden Zeitintervalle, innerhalb welcher verschiedene, ohne Stoss aufgelegte Gewichte ihre Waagschale zu Boden drücken und hierdurch zu einem neuen Gleichgewichtszustand führen. Da nun aber ohne Stoss aufgesetzte Gewichte mit einer kleineren Masse als b gar keine Bewegung, gar keine Aenderung des Gleichgewichtes herbeiführen, so muss sich aus der Curve, welche aufgelegte Gewichte als Abscissen und Zeitintervalle als Ordinaten enthält, der Werth b, das heisst der Widerstand berechnen lassen, welchen das in stabilem Gleichgewicht befindliche System einer Aenderung seines Zustandes entgegensetzt. Ganz in derselben Weise gelangen wir auch bei unseren Blutversuchen durch eine Beobachtung der Zeit, während welcher die Aenderung des Aggregatzustandes, die Verflüssigung der rothen Blutkörperchen eintritt, zu einem ziffermässigen Ausdruck für den Widerstand, welchen das lebende Protoplasma seiner Auflösung durch Alkylderivate entgegensetzt.

Wir fanden nun aber bei den Doppelversuchen den Widerstand, den Resistenzwerth, wie man ihn vielleicht nennen könnte, in Procenten einer Amylenhydratlösung ausgedrückt, 2,1 mal so gross, als in Procenten einer Chloralhydratlösung, ebenso auf Aether bezogen etwa 5,3 mal so gross, als auf Chloroform. Hätten wir andererseits, um bei dem Bilde der Waage zu bleiben, zwei verschiedene Gewichtssätze, einen aus Kupfer, einen aus Gold, und bestimmten

auf dem angegebenen Wege die Grösse des unbekannten Gewichtes b einmal in ccm Kupfer, das andere Mal in ccm Gold, so würden die erhaltenen Werthe sich umgekehrt verhalten, wie die specifischen Gewichte von Cu und Au, also umgekehrt, wie die Eigenschaften oder besser Fähigkeiten beider Körper, welche wirksam sind, der Schwere entgegen das Gewicht b zu heben. In analoger Weise müssten bei unseren Blutversuchen die constanten Verhältnisszahlen „Chloralhydrat: Amylenhydrat = 1 : 2,1“ oder „Chloroform: Aether = 1 : 5,3“ sich gleichfalls umgekehrt verhalten, wie die Eigenschaften, welche die Zerstörung der rothen Blutkörperchen herbeiführen. Den specifischen Gewichten entsprechend dürfte daher der Name „specifische Intensitätszahlen [1]) für die reciproken Werthe „Amylenhydrat: Chloroformhydrat = 1 : 2,1“, „Aether: Chloroform = 1 : 5,3“ um so mehr geeignet sein, als wir bei wiederholten Versuchen innerhalb der Grenzen des Versuchsfehlers dieselben Proportionalzahlen ableiten konnten. Diese specifischen Intensitätszahlen sind demnach unabhängig davon, ob wir das Blut dem oder jenem Kalbe entnahmen, ebenso wie man auch zu gleichem Verbindungsgewichte von HJ und HBr gelangen würde, mag man nun einmal Kalilauge, ein anderes Mal Natronlauge zum Sättigen beider Säuren benutzen.

Was aber die Art der Progression anbetrifft, in welcher mit wachsenden Dosen die Dauer des Zerstörungsprocesses abnimmt, so kamen wir bei den Winterversuchen zu dem einfachen Resultat, dass die Zeit multiplicirt mit der Substanzmenge, welche über den Werth der Asymptotenabscisse hinausgeht, ein constantes Product liefert. Führen wir nun den in der Einleitung definirten Begriff der Intensität gleich der reciproken Zeit $i = \frac{1}{t} = \frac{1}{y}$ in die erhaltenen Gleichungen ein, so vereinfachen sich bei den Versuchen mit Hyperbelgleichung die Resultate noch weiter; wir haben es nunmehr nicht mit Curven, sondern einfach mit geraden Linien zu thun.

Die Gleichung der Hyperbel auf ihre Asymptoten bezogen, von welcher eine durch die Abscissenaxe gebildet wird, die andere um eine bestimmte Länge b von der Ordinatenaxe entfernt ist, lautet: $(x - b)\,y = A$.

---

1) Solche Verhältnisszahlen haben natürlich nur Werth für Körper, welche qualitativ gleich, nur quantitativ verschieden wirken. Eine Proportion aufzustellen zwischen dem Wirkungsgrad des destillirten Wassers und eines Alkylderivates würde werthlos sein, da die Wirkung des destillirten Wassers, sich durch Salzzusatz aufheben lässt, von der eine Substanz aus dieser Körpergruppe also auch qualitativ ganz erheblich abweicht.

Setzt man $\frac{1}{y} = i$, so nimmt die Gleichung die Form an:

$$x - b = Ai \text{ oder } x = b + Ai.$$

Dies ist aber die Gleichung einer geraden Linie, welche in der Entfernung b die Abscissenaxe schneidet und mit ihr einen Winkel bildet, dessen Cotangente gleich A ist. Wir sahen nun schon im vorigen Abschnitt, dass man einen anderen Werth für A erhält, wenn man die Dosen in Procenten oder in Grammheit ausdrückt, als wenn man dieselben in Cubikcentimeter-Lösung misst.

Das Gleiche gilt für die Einheit, in der wir die Zeit messen. Die Grösse A und damit auch die Grösse des Winkels, unter dem die Linie Ai die Abscissenaxe schneidet, sind also zunächst von der Wahl der Einheiten für Dosis und Zeit abhängig und demnach nicht von wesentlicher Bedeutung für unsere Auffassung von der Zunahme der Schnelligkeit, mit der wachsende Giftmengen die rothen Blutkörperchen zerstören.

Will man aber die gesetzmässige Beziehung zwischen den beiden Veränderlichen x und i, wie sie durch die Gleichung $x = b + Ai$ gegeben ist, graphisch darstellen, so ergiebt sich, dass eine directe Verwendung unserer in Minuteneinheit gemessenen y zur Herstellung der neuen Veränderlichen $i = \frac{1}{y}$ zu kleine Ordinaten liefert, um eine Zeichnung auf dem Papier ausführen zu können. In der Absicht, auch die Differenz zwischen Versuch und Rechnung in der Zeichnung wiederzugeben, musste ich bis zu einer Einheit der Zeitmessung von 10 Stunden = 600 Minuten hinaufgehen. Auf Taf. II, Fig. V wurde jede dieser durch Division in 600 mit der Anzahl Minuten hergestellten Ordinateneinheiten durch die Länge eines Millimeters ausgedrückt. Ein cm Abscisse bedeutet für alle Körper einen Procentgehalt von 0,238. Die Amylenhydrat-Chloralhydratversuche sind so gezeichnet, wie es den ursprünglichen Gleichungen vor Benutzung des Mittelwerthes $\frac{b}{b} = \frac{2,1}{1}$ entspricht, und in denselben Farben wie auf Taf. II, Fig. III gehalten. Man sieht, wie die blau und roth gezeichneten Versuche mit Hyperbelgleichung, auch in dieser sehr grossen Einheit gemessen, Intensitätswerthe liefern, die nur sehr wenig von der ausgezogenen, geraden Linie Ai abweichen. In Worten kann man das Resultat dieser Winterversuche so ausdrücken: Zwei Intensitäten verhalten sich wie die zuhörigen Giftmengen vermindert um den Resistenzwerth (die Asymptotenabscisse); respective zwei Zeiträume, innerhalb welcher die Blutkörperchen zerstört

werden (Reactionszeiten), verhalten sich umgekehrt wie die Giftmengen vermindert um den Resistenzwerth:

$$i_1 : i_2 = x_1 - b : x_2 - b = y_2 : y_1.$$

Wäre nun $b = 0$, so würde die Intensität des Zerstörungsvorganges proportional der Concentrationszunahme wachsen; anders aber, wenn b einen nicht zu vernachlässigenden Bruchtheil der Gesammtdosis darstellt. Bei dem auf Taf. II, Fig. V roth wiedergegebenen Doppelversuch II beträgt die Chloralhydratmenge von $x_7 = 17$ ccm 0,8549, von $x_2 = 19{,}5$ ccm 0,9857 g. Als Asymptotenabscisse wurde bei diesem Versuche 0,7228 gefunden. Zieht man von x_2 und x_7 diese Grösse b ab, so ergiebt sich

$$x_7 - b = \xi_7 = 0{,}1321$$
$$x_2 - b = \xi_2 = 0{,}2629,$$

also ist ξ_2 etwa doppelt so gross als ξ_7. Es steht demnach etwa die doppelte Intensität, resp. die halbe Reactionszeit für ξ_2 zu erwarten, wie für ξ_7; und es wurde beobachtet $y_7 = 40\,^1/_4$, $y_2 = 20\,^1/_2$ Minuten, während die Rechnung $40\,^7/_{10}$ und $20\,^8/_{10}$ verlangt. Bringt man aber den Asymptotenwerth nicht in Abzug, so übertrifft x_2 das x_7 nur um etwa $^1/_7$. Während also die Giftdosis um ein Siebentel gewachsen, ist die Intensität bereits aufs Doppelte gestiegen. Noch progredienter ist die Intensitätszunahme bei den Sommerversuchen, von welchen der Amylenhydrat-Chloralhydrat-Doppelversuch mit grüner Farbe, ein Chloroform-Aether-Doppelversuch braun auf Taf. II, Fig. V gezeichet wurden. Auch hier ergab die gesetzmässige Beziehung zwischen Zeit und Dosis einen Asymptotenwerth, dessen Intensität man gleich $\frac{1}{\infty} = 0$ setzen muss. Von diesem Punkt an nahm aber mit den wachsenden Dosen die Zeitdauer rapider ab, als es der Hyperbelgleichung entspricht. Dies hat zur Folge, dass die Intensitätswerthe dieser Sommerversuche nicht mehr in einer geraden Linie sich zusammenfügen, sondern zu einer Curve, welche im Asymptotenwerth mit der Axe zusammenfällt, derselben ihre convexe Seite zuwendet und mit steigenden Giftmengen sich immer weiter von ihr entfernt. Es findet also noch jenseits des Resistenzwerthes ein weiteres Ansteigen der Intensität und zwar in stärkerer Progression statt, als sie den um den Resistenzwerth (Asymptotenabscisse) verminderten Dosen entspricht. So war bei dem auf Taf. II, Fig. V grün gezeichneten Amylenhydratversuche die Asymptotenabscisse $b = 1{,}549$, eine Dosis $x_3 = 18{,}5$ ccm enthielt aber 1,665 g, eine andere

$$x_5 = 19{,}5 \quad 1{,}755 \text{ g}.$$

Demnach ist $x_3 - b = \xi_3 = 0,116$
$x_5 - b = \xi_5 = 0,206.$

ξ_5 ist also nicht ganz doppelt so gross, als ξ_3. Wir beobachteten aber für den kleineren Werth eine Reactionszeit von 50 Minuten, während die grössere Dosis schon in 10¾ Minuten das Blut lackfarben machte. Die Intensität ist demnach fast auf das Fünffache angewachsen, während die um den Asymptotenwerth verminderten Giftmengen noch nicht um den doppelten Betrag unter einander differiren. Vergleicht man aber die beiden Dosen x_5 und x_3 mit einander, ohne die Asymptotenabscisse abzuziehen, so steht einem Substanzzuwachs um ein Neunzehntel eine Intensitätszunahme auf den fünffachen Betrag gegenüber. Ein analoges Verhalten zeigen, wie aus Taf. II, Fig. V ersichtlich, die durch braune Kreuze angedeuteten Intensitätswerthe der Aether-Chloroformversuche.

Wir gingen indess in der Einleitung von dem Selbstversuch, den Koppe mit Digitoxin angestellt hat, aus und sahen, dass ½ mg Digitoxin keine Wirkung hervorbrachte; demnach ist diese Dosis kleiner als die Asymptotenabscisse (Resistenzwerth). 1 mg Digitoxin wirkte so schwach, dass man anfangs überhaupt an keine Wirkung glaubte. Es dürfte demnach der Resistenzwerth zwischen 0,5 und 1,0 aber nahe an 1,0 mg zu setzen sein. Nimmt man zum Beispiel an, dieser Werth sei gleich 0,9 mg, und die Intensitäten verhielten sich für verschiedene Mengen Digitoxin wie die um den Resistenzwerth (Asymptotenabscisse) verminderten Dosen, so ergiebt sich für die Dosis von 2 mg Digitoxin eine elfmal so grosse Intensität als für 1 mg.

Wäre aber die Asymptote näher an 0,5 mg, etwa an den Punkt 0,6 mg zu setzen, so würdee doch die Wirkung der doppelten Dosis dreieinhalb mal so stark sein, als die der einfachen. Wir können also mit Hülfe des Gesetzes, welches sich aus unseren Blutversuchen entwickeln liess, dass unerwartet rasche Ansteigen der Gefahr mit der Zunahme der Giftmengen in dem Koppe'schen Falle erklären. Der folgende Abschnitt soll sich aber mit Beobachtungsreihen wirklicher Intoxicationen beschäftigen, aus welchen sich eine analoge Gesetzmässigkeit zwischen Dosis und Intensität, wie bei den Blutversuchen, ableiten lässt.

II. Das Dosirungsgesetz nachgewiesen an der Einwirkung von Chloroform und Aether auf die Respirationsbewegungen junger Fische.

Wir gelangten in dem vorigen Abschnitt dazu, für die Einwirkung einer Gruppe von Substanzen auf die lebenden Blutzellen eine

gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad von solcher Einfachheit ableiten zu können, dass die beiden von einander abhängigen Grössen, Substanzmenge und Intensität, als die Veränderlichen einer mathematischen Gleichung angesehen, und genügende Uebereinstimmung zwischen Versuch und Rechnung erhalten werden konnten.

Es ist nun nicht unwahrscheinlich, dass die bei diesen Blutversuchen nachgewiesene Gesetzmässigkeit ein weiteres Geltungsbereich besitzt und sich auch für wirkliche Intoxicationen noch zutreffend erweist.

Denn man konnte erstens, wie in dem oben erwähnten Abschnitt geschehen, das aus den Blutversuchen abgeleitete Gesetz direct auf den Koppe'schen Vergiftungsfall mit wechselnden Dosen Digitoxin übertragen und so zu einer genügenden Erklärung der erstaunlich rapide anwachsenden Vergiftungsgefahr beim Uebergang von der Dosis 1 mg Digetoxin auf die doppelte Menge gelangen. Zweitens liess sich aber aus den Beobachtungen unserer Blutversuche mit Hilfe der Rechnung für jeden einzelnen Körper ein Dosenwerth von der Eigenschaft ableiten, dass erst bei unendlicher Dauer der Einwirkung der fremden Substanzmenge auf die Blutzellen ein sichtbarer Effect zu erwarten stand, während für kleinere Dosen die betreffende Wirkung einfach ausblieb. Ich meine nun, dass ein solcher Grenzwerth für alle Intoxicationen anzunehmen ist. Da mit einer zu kleinen Menge einer noch so stark wirksamen Substanz eine bestimmte, für den betreffenden Körper charakteristische Wirkung sich bekanntlich niemals erzielen lässt, so muss zwischen solchen Dosen, welche bei einem und demselben Individuum die betreffende Wirkung wenn auch nur in schwachem Grade hervortreten lassen, und solchen, bei denen es überhaupt nicht mehr zu diesem Effect kommen kann, ein Grenzwerth[1]) von bestimmter Grösse vorhanden sein. Also auch in dieser Hinsicht zeigen meine Blutversuche ein analoges Verhalten wie die Intoxicationen.

Es giebt aber endlich noch einen praktischen Gesichtspunkt, der eine genauere Kenntniss der Beziehungen zwischen Dosis und Intensität für die Fälle arzeneilicher Anwendung wünschenswerth macht. Denn es ist klar, dass die Dosirung eines Arzeneimittels um so genauer sein muss, je mehr die Wirkungsgrade zweier nur um einen geringen Betrag verschiedener Substanzmengen von einander differiren. Von den drei Möglichkeiten einer gesetzmässigen Beziehung zwischen

1) Diesen Werth für einige Fälle festzustellen ist zum Theil Aufgabe der folgenden Untersuchung.

Dosis und Intensität — die Wirkungsgrade wachsen in demselben Verhältniss, wie die Dosen, oder langsamer, oder schneller — hatte die letztere, welche naturgemäss die grösste Genauigkeit erfordern würde, für unsere Blutversuche Giltigkeit. Wir werden nun im Folgenden wahrscheinlich machen, dass eine im Vergleich zu den entsprechenden Dosen unverhältnissmässig rapide Intensitätszunahme für einen der wichtigsten Fälle praktischer Arzeneianwendung besteht. Die Zunahme der Intensität ist aber in diesem Falle gleichbedeutend mit dem Ansteigen der Gefahr bei wachsenden Dosen.

Gehen wir nun von unseren Blutversuchen aus, so definirten wir als Dosis den Procentgehalt an wirksamer Substanz innerhalb des Blutkochsalzgemisches, als Intensität die Geschwindigkeit der Reaction, welche zwischen dem Protoplasma der rothen Blutkörperchen und dem betreffenden Alkylderivat eintrat. Nimmt man nun an, ein Blutkörperchen werde zu einem complicirten Organismus, welcher eine sichtbare, andauernd in kurzen Perioden wiederkehrende Lebensäusserung erkennen lässt, wie es die Athmung oder die Herzbewegung sind, lässt man dann eine Substanz einwirken, welche diese Thätigkeit vernichtet, so kann man als Intensität die reciproke Zeit, welche vom Beginn der Einwirkung bis zum völligen Sistiren einer bestimmten Lebensfunction vergeht, also die Geschwindigkeit der Giftwirkung ansehen. Als Dosis aber betrachtet man zweckmässig, wie bei den Blutversuchen, den Gehalt des umgebenden Mediums an wirksamer Substanz, welcher, wie dort, während der Dauer des Versuchs constant bleibt. So erhält man für die beiden Veränderlichen, Dosis und Intensität, bestimmte, als wirkliche Zahlengrössen ausdrückbare Begriffe. Auf zwei wesentliche Unterschiede zwischen den Blutversuchen und den im Folgenden mitzutheilenden Experimenten, welche zu gewissen Störungen bei den letzteren führten, komme ich weiterhin noch zurück.

Ich stellte meine Experimente mit Fischbrut an und beobachtete die Bewegungen der Kiemendeckel. Die Fischchen waren theils Regenbogenforellen, theils Bachforellen, etwa 1 cm lang und so weit entwickelt, dass der Dottersack nur bei sehr wenigen noch als Rudiment vorhanden, bei den allermeisten schon geschwunden war. Zur Einbringung der Fischchen in die Beobachtungsgefässe verfuhr ich so, dass dieselben zunächst mit viel Wasser in einen Maasscylinder kamen, welcher nunmehr je nach der zu wählenden Dosis auf eine bestimmte Anzahl Cubikcentimeter mit gewöhnlichem Leitungswasser aufgefüllt wurde. Die gemessene Menge Wasser giesst

man sammt den Fischchen in einen Kolben über, fügt aus der in dem vorigen Abschnitt beschriebenen, zum Abmessen flüchtiger Körper brauchbaren Burette die Lösung mit der toxischen Substanz hinzu, schliesst die beiden Durchbohrungen des Pfropfens durch einen Quetschhahn oder eingesetzte Glasstäbe und schüttelt endlich zur gleichen Vertheilung durch. Von diesem Punkte an wird die Zeitmessung beginnen und bis zum Aufhören der Kiemendeckel-(Respirations-)Bewegungen fortgesetzt.

Für sehr flüchtige Körper ist es erforderlich, dass alle Gefässe, in denen die Beobachtungen geschehen, von gleicher Grösse sind, denn innerhalb des verschlossenen Gefässes wird Aether oder Chloroform sich sowohl auf das darin enthaltene Wasser als auch dampfförmig auf die eingeschlossene Luftmenge, wie es dem Lösungscoefficienten entspricht, vertheilen. Je grösser das Gefäss und damit auch das eingeschlossene Luftvolumen ist, umsomehr Aetherdampf wird der Flüssigkeit entzogen. Man erhält also bei ungleich grossen Gefässen trotz gleicher Mengen zugesetzter Substanz eine verschiedene Concentration innerhalb der Flüssigkeit, in welcher die Fischchen sich befinden. Die Anwendung runder kolbenförmiger Gefässe hat den Vortheil, dass das Gefäss als Lupe wirkt, so dass man auch die letzten sonst undeutlichen Bewegungen der Kiemendeckel beobachten kann. Der Endpunkt der Zeitmessung, der vollständige Stillstand der Respirationsbewegungen, ist demnach recht scharf zu beobachten.

Die Fischchen befinden sich natürlich während der Dauer der Beobachtung in einem hermetisch verschlossenen Gefässe. Es zeigte sich aber, dass selbst achttägiges Verweilen, und noch dazu in einer 0,14 proc. Chloralhydratlösung und einer 0,27 proc. Amylenhydratlösung, ertragen wurde. Der Verbrauch an O_2 und die Production von CO_2 sind demnach so minimal, dass hierdurch kein wesentlicher Fehler bedingt wird.

Mich interessirte nun aber zunächst die Einwirkung von Amylenhydrat und Chloralhydrat, weil ich für diese Körper schon bei den Blutversuchen der vorstehenden Abhandlung zu einer genaueren Bestimmung der Beziehungen zwischen Dosis und Wirkungsgrad gelangt war, ich erhielt aber mit diesen Substanzen keine ganz durchsichtigen Resultate.

Zimmertemperatur, die nicht völlig constant bleibt. Gesammtflüssigkeit 100 ccm. Regenbogenforellen. Den 2. Juni 1894.

Amylenhydratlösung 1,894 proc.			Chloralhydratlösung 1,027 proc.		
Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.	Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.
20 ccm	0	10	20 ccm	6	20
19 ccm	0	12	19 ccm	zwischen 5	34
18 ccm	0	18 1/2		und 6	9
17 ccm	0	15	18 ccm	6	18
16 ccm	0	9 1/2	17,1 ccm	0	56
15 ccm	0	27	16 ccm	5	51

Es ergiebt sich demnach bei diesem Doppelversuch, wo der Amylenhydratgehalt zwischen 0,30304 und 0,375 Proc., der Chloralhydratgehalt zwischen 0,20504 als der höchsten und 0,16432 Proc. als der niedrigsten Dosis schwankte, nicht die Spur einer Gesetzmässigkeit. Jedes Einzelindividuum reagirt auf die toxische Substanz in einem Zeitintervall, das in gar keiner erkennbaren Beziehung zur Concentration der Aussenflüssigkeit steht; und zwar herrscht scheinbar eine wesentlich grössere Willkürlichkeit und Regellosigkeit bei der Chloralhydratreihe, als bei den Versuchen mit dem flüchtigeren Amylenhydrat. Es ist daher aus dieser Zeitmessung gar nichts zu folgern, und auch die Schwankungen der Temperatur können ein so regelloses Resultat nicht verschuldet haben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Blutversuche erscheint in diesem Doppelversuch das Amylenhydrat fast als der energischer wirksame Körper.

Bei einem anderen Versuche liess ich auch geringere Concentrationen beider Körper einwirken und erhielt ein wenigstens etwas interessanteres Beobachtungsresultat:

Amylenhydrat

	Dosis	Respirationsstillstand nach Stdn.	Min.
I	0,3169 %	1	24
	0,3018 %	1	3
	0,2943 %	1	31
II	0,2867 %	36 Stdn.	
III	0,27 %	Die Fischchen leben, athmen und bewegen sich während 8 Tage innerhalb des Beobachtungsgefässes. In frisches Wasser gesetzt sind sie anscheinend normal	
	0,2475 %		
	0,24 %		

Chloralhydrat

	Dosis	Beginn der Beobachtung	
I	0,3078 %	5,30 Nm.	am anderen Morg. todt gefunden
	0,2842 %		
	0,2631 %		
	0,2105 %	2,30 Nm.	
	0,1875 %		
	0,1955 %	12,30 Mittag	
	0,18046 %	nach etwa 8 Stunden Athemstillstand	
	0,1654 %		
II	0,15 %	nach 60—72 Stdn. Athemstillstand	
III	0,1425 %	Die Fischchen leben, athmen und bewegen sich während 8 Tage	
	0,135 %		
	0,13125 %		
	0,1275 %		

In sehr groben Zügen lässt sich bei diesem Doppelversuche, wo die Dosis in grösseren Breiten schwankte, eine gewisse Zunahme der Wirkung im Vergleich zum Anwachsen der Dosis nicht verkennen, jedoch nur dann, wenn man die Beobachtungen jeder Versuchsreihe etwa in 3 Gruppen zusammenfasst und Unterschiede von Stunden oder gar Minuten unberücksichtigt lässt, sondern vielmehr die Messung nach Tagen ausführt.

Das am meisten charakteristische ist aber, dass unterhalb einer gewissen Grenzdosis, welche für Amylenhydrat zwischen 0,2867 und 0,27 Proc., für Chloralhydrat zwischen 0,15 und 0,1425 Proc. zu setzen ist, keine Aufhebung der Respirationsbewegung mehr zu Stande kommt. In diesem Grenzwerth besteht also bei diesen Vor-

versuchen die einzige Analogie mit den Resultaten der Blutversuche, wo wir diese Grenzdosis als Asymptotenabscisse bezeichneten. Wenn man die höchsten Dosen für Chloralhydrat und Amylenhydrat mit einander vergleicht, erscheint wie beim vorigen Versuche das Amylenhydrat weit wirksamer als das Chloralhydrat, welches frühestens in 8 Stunden Athemstillstand herbeiführt. Setzt man aber die niedrigsten noch wirksamen Dosen mit einander in Proportion, so ist das Chloralhydrat fast doppelt so wirksam als das Amylenhydrat. Bei diesen nur wenig flüchtigen, schwer resorbirbaren Körpern kann man demnach sogar darüber in Zweifel sein, welcher in Wirklichkeit der energischer wirkende ist.

Ich halte aber eine Vergleichung der Grenzwerthe für viel geeigneter, uns eine Vorstellung von der specifischen Intensität einer Substanz zu geben, weil ich glaube, dass diese Unregelmässigkeiten, ja das scheinbar vollkommen willkürliche Verhalten jedes Einzelindividuum bei den Experimenten mit kurzer Beobachtungsdauer auf eine verschieden rasche Aufnahme der toxischen Körper durch Kiemen, Haut und Darm zu beziehen ist, und dass dieser Umstand es bedingt, dass ein Verhältniss der Concentration der Aussenflüssigkeit zu dem Gehalt an toxischer Substanz innerhalb der Gewebe, wie es den beiderseitigen Lösungscoefficienten entspricht, erst ausserordentlich spät zu Stande kommt. Deshalb dürfen wir nur bei Experimenten, welche Tage lang dauerten, eine stattgehabte Ausgleichung in dieser Hinsicht annehmen; und darin besteht meiner Meinung nach der wesentlich störende Fehler gegenüber den Blutversuchen, dass bei der Einwirkung auf mikroskopische Gebilde, wie es die Blutkörperchen sind, eine ungleichmässige Aufnahme der giftigen Substanz in Wegfall kommt, dass wir uns aber hier bei den Experimenten mit Wesen, welche weit über mikroskopische Maasse hinausgehen und eine unendlich viel mehr verkleinerte Oberfläche darbieten, auf solche Körper beschränken müssen, welche in hohem Grade flüchtig und leicht resorbirbar sind.

Für Chloroform und Aether erhielt ich aber die folgenden Resultate:

Versuch vom 26. Mai 1894 Chloroformlösung 0,5359 proc.
Jedes Fischchen schwimmt in 90 ccm Gesammtlösung.

ccm zugesetzter $CHCl_3$-Lösung	$CHCl_3$ procentisch	Respirationsstillstand nach Min.
10	0,0595	2½
9	0,05359	4½
8	0,0473	5

ccm zugesetzter $CHCl_3$-Lösung	$CHCl_3$ procentisch	Respirationsstillstand nach Min.
6	0,0357	$7^1/_4$
5	0,0297	8
4	0,0238	$11^1/_2$
3	0,0178	$13^3/_4$
2	0,0119	$51^1/_2$
$1^1/_2$	0,0089	etwa 3 Stunden
1	0,0059	etwa 36 Stunden

Versuch vom 12. Juni 1894. Aetherlösung 1,654 proc. Gesammtlösung jedes Gefässes 100 ccm.

ccm Aetherlösung	Procentgehalt	Respirationsstillstand nach Min.
20	0,3308	$1^1/_2$
19,5	0,3225	$10^1/_2$
19	0,31426	11
18,5	0,30595	20
18	0,2977	$43^3/_4$
17,5	0,28945	8
17	0,28118	zwischen 4 u. 5 Stdn.
16,5	0,2729	etwa 15 Stdn.

Soweit die Ordinaten auf der Papierfläche Platz finden können, habe ich die Resultate beider Versuchen auf Taf. IV, Fig. VI in der Weise wiedergegeben, dass jeder ccm-Abscisse einem Gehalt von 0,01 Proc., jeder Millimeter Ordinate aber einem Zeitraum von 2 Minuten entspricht. Man erkennt deutlich, dass die Werthe eines jeden Versuches, wenn man von kleinen Abweichungen absieht, sich zu einer krummen Linie zusammenschliessen, deren Aehnlichkeit mit den Zeitcurven der Blutversuche auffällig ist. Wie dort ist die Convexität dem Anfangspunkt des Coordinatensystems zugewandt; und wir haben aus dem Verlauf der Curve zu vermuthen, dass die Fortsetzung der krummen Linie nach der Richtung der niedrigeren Dosenwerthe asymptotisch [1]) sich einer Senkrechten, welche in bestimmter Entfernung vom Nullpunkte auf der Abscisse errichtet ist, anschliessen wird. Das letztere ist bei dem Aetherversuch fast deutlicher als bei dem Chloroformexperiment. Nur ein Werthepaar macht eine Ausnahme von der allgemeinen Regel, nämlich der Werth $x = 17,5$, $y = 8$. Die Respirationsbewegungen dieses Fischchens hörten früher auf, als nach der Beziehung zwischen Dosis und Intoxicationszeit, welche die übrigen Werthe anzeigen, zu erwarten stand. Das betreffende Individuum ist also den übrigen Fischchen nicht gleichwerthig anzusehen, denn es

1) Das heisst, die Curve und die betreffende Senkrechte würden einander erst in unendlicher Verlängerung schneiden.

leistete dem störenden Einfluss des Aethers einen geringeren Widerstand als die übrigen Sieben.

Obwohl nun diese Unregelmässigkeiten offenbar den allgemeinen Eindruck der graphischen Darstellung nur wenig beeinträchtigen, ist es doch unsere Aufgabe, weiter zu fragen: wie kann man solche Störungen eliminiren und womöglich zu einem solchen Grade der Genauigkeit gelangen, dass die Beziehung zwischen Intoxicationszeit und Dosis mit mathematischen Hülfsmitteln sich noch besser bestimmen und in der Form von Gleichungen wiedergeben lässt, wie dies bei den Blutversuchen des vorigen Abschnittes der Fall war. Warum gelangten wir denn bei den Blutversuchen zu einem so hohen Grade von Genauigkeit, da es doch a priori kaum zweifelhaft erscheinen dürfte, dass ein Blutkörperchen, welches in den blutberechneten Organen eben gebildet in die Circulation überging, und ein solches, welches in kurzem dem physiologischen Zerstörungsprocess anheimfallen würde, einen verschieden grossen Widerstand einem beliebigen zerstörenden Agens entgegensetzen werden?

Hätten wir dort die Einwirkung einer bestimmten Concentration eines Alkylderivates auf eine einzelne Blutzelle etwa unter dem Mikroskop beobachtet und mit dem Effect einer anderen Concentration auf ein anderes Zellindividuum verglichen, so würden wir nur dann zu guten Resultaten gekommen sein, wenn wir zufällig Blutkörperchen von gleicher Widerstandsfähigkeit, von gleichem Resistenzwerth, in dem im vorigen Abschnitt definirten Sinne zur Beobachtung anwandten. Wäre uns der Zufall ungünstig gewesen, hätten wir etwa zwei Blutkörperchen von verschiedener Widerstandsfähigkeit gewählt, so würden sich Unregelmässigkeiten im Verlauf der Curven ergeben haben, ähnlich, wie wir sie hier bei dem Aetherrespirationsversuch beobachteten.

Was aber die dort angewandte Methode der Beobachtung ohne weiteres lieferte, waren Mittelwerthe, welche sich aus der Zerstörung von Milliarden einzelner Blutzellen ergaben. Wir nahmen als Endpunkt der Zeitmessung den Moment an, in welchem die Zerstörung der unzähligen Zellindividuen bis zu einem bestimmten Grade vorgeschritten war, resp. bis ein gewisser Grad von Durchsichtigkeit der Flüssigkeit erreicht wurde, ohne uns darum zu bekümmern, ob einzelne Zellen schon früher völlig aufgelöst wurden, oder ob im Moment des Endpunktes der Zeitmessung wirklich auch die letzte Spur einer Blutzelle auch für mikroskopische Betrachtung verschwunden war. Der Fehler der Individualität, worin meiner Meinung nach das wesentlichste Hinderniss dafür besteht, dass in der Biologie eine Ableitung scharf bestimmter, in mathematischen Formeln ausdrückbarer Gesetze bisher unmöglich schien, ist also hier in der einfachsten Art und Weise eliminirt worden.

Schwieriger ist es, bei unseren Respirationsversuchen gute Mittelwerthe zu erhalten und auf diesem Wege den störenden Einfluss der Individualität zu neutralisiren. Wenn man in jedes Gefäss mit einer Lösung von bestimmtem Gehalt an Chloroform oder Aether auch mehrere Individuen bringt, so ist man doch genöthigt, die Respirationsbewegungen jedes einzelnen Fischchens für sich zu beobachten. Während also bei den Blutversuchen eine einzige Beobachtung eine Mittelzahl lieferte, welche aus der Einwirkung des angewandten Körpers auf Milliarden von Zellindividuen resultirte, muss man hier die Anzahl der Beobachtungen soweit vermehren, als ein einzelner Beobachter gleichzeitig anzustellen vermag, und gelangt doch nur zu Mittelzahlen, die sich aus der Einwirkung auf verhältnissmässig wenig zahlreiche Einzelindividuen ergeben. Es ist daher für ein gutes Gelingen dieser Experimente nothwendig, dass die Fischchen, soweit der Widerstand, welchen ihr Respirationscentrum dem störenden Einfluss des betreffenden flüchtigen Alkylderivats entgegensetzt, in Frage kommt, einigermaassen gleichwerthig sind und nicht in zu weiten Grenzen unter einander abweichen. Unter diesen Umständen gelangt man aber mit geeignetem Versuchsmaterial zu Beobachtungsreihen, welche eine mathematische Verwerthung erlauben; und ich gebe im Folgenden aus einer grösseren Anzahl von Experimenten ausgewählt zwei Doppelversuche, welche unter fast gleichen Bedingungen der äusseren Temperatur angestellt wurden.

Um von grösseren Schwankungen der Temperatur frei zu sein, verfuhr ich so, dass ich die Fischchen schon am Tage vor dem Versuch, zugleich mit 50 ccm Wasser in die Beobachtungsgefässe brachte, ebenso die Aether- und Chloroformlösungen während einer ganzen Nacht in dem für den Versuch benutzten Zimmer stehen liess, so dass alle zu den Experimenten verwendeten Flüssigkeiten die Temperatur der Umgebung annehmen konnten. Während des Versuchs selbst, der am folgenden Morgen stattfand, wurde der Verlauf der Temperatur in der Luft und in einem mit Wasser gefüllten Kölbchen an zwei Thermometern beobachtet.

Doppelversuch vom 20. April 1895. Bachforellen. Temperatur bei Beginn des Versuchs: $14^1/_4{}^0$ im Wasser, $14^1/_4{}^0$ in der Luft; beim Ende des Versuchs $15^1/_2{}^0$ im Wasser, 16^0 in der Luft.

Aether 1,3616 proc.		Chloroform 0,208 proc.	
zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Respiration	zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Respiration
26,5	102 (3)[1]	8	158 (5)
28,5	37 (5)	14	65,6 (5)
31	17,5 (3)	22	31 (3)
34	7 (5)	32	5,2 (5)

1) Die in Klammer beigefügte Zahl giebt die Anzahl der einzelnen Beobachtungen an.

Diesen Doppelversuch habe ich auf Taf. IV, Fig. VII in ein Coordinatensystem eingetragen und die gemachten Beobachtungen durch blaue Kreuze bezeichnet. Jeder cm Abscisse bedeutet 0,02 Proc. Aether oder Chloroform, jeder mm Ordinate 2 Minuten Intoxicationsdauer.

Wie bei den Blutversuchen suche ich zunächst eine Beziehung zwischen Intoxicationszeit und Dosis festzustellen, den Begriff der Intoxicationsgeschwindigkeit, resp. der Vergiftungsgefahr führe ich erst später ein. Für die Berechnung gehe ich von der Annahme aus, dass die von Zeiten als Ordinaten, Dosen als Abscissen gebildete Curve den negativen Theil einer logarithmischen Linie darstelle, deren Asymptote, auf der Abscisse senkrecht errichtet, um den Werth b vom Nullpunkte des Systems entfernt ist. Im Resultat der Rechnung suche ich hierfür eine Bestätigung. Unsere angenommene Gleichung hat also die Form: $a^{-y} = xm - bm$ und liefert nach der in dem früheren Abschnitt S. 13—14 geschilderten Methode für Aether die Gleichung:

$$0{,}9384\,595^{y} = x \,.\, 0{,}0814\,657 - 26{,}481 \,.\, 0{,}0814\,657$$

und folgende Dosirungsfehler:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 26{,}5$	26,5	0
$x_2 = 28{,}5$	27,652	— 0,848
$x_3 = 31$	30,524	— 0,476
$x_4 = 34$	34,35	+ 0,35

Der Abstand der Asymptote ist in ccm-Einheit ausgedrückt $b = 26{,}481$, procentisch $b = 0{,}36\,056$ Proc.

Für die Chloroformcurve ergiebt sich die Gleichung:

$$0{,}9762\,257^{y} = x \,.\, 0{,}0349\,901 - 7{,}66\,665 \,.\, 0{,}0349\,901$$

und folgende Uebereinstimmung:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 8$	8,3049	+ 0,3049
$x_2 = 14$	13,5625	— 0,4375
$x_3 = 22$	21,222	— 0,778
$x_4 = 32$	32,885	+ 0,885

Die Asymptotenabscisse ist in ccm-Einheit gemessen $b = 7{,}66\,665$, in Procenten $b = 0{,}0159\,466$ Proc.

Setzen wir die beiden procentisch ausgedrückten Asymptotenabscissen für Aether und Chloroform mit einander in Proportion, so ergiebt sich, dass die Aetherasymptotenabscisse 22,612 mal so gross ist als die Chloroformabscisse.

Ein anderer Doppelversuch vom 23. April 1895 ergab folgendes Resultat:

Temperatur bei Beginn des Versuchs im Wasser 15,5, in der Luft 15,5; am Ende des Versuchs im Wasser 16,5, in der Luft 17.

Aether 1,3498 proc. Lösung zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Stillstand der Kiemendeckelbewegung	Chloroform 0,2113 proc. zugesetzte ccm-Lösung	mittlere Zeitdauer bis zum Sistiren der Respiration
24,5	224 (4)	7	118 (4)
26	64,6 (4)	12	41 (4)
28	21 (4)	19	27 (4)
30,5	10,1 (4)	28	8 (4)

Aus den auf Taf. IV, Fig. VII roth gezeichneten Werthen ergiebt dieselbe Methode der Rechnung für Aether die Gleichung:

$$0{,}9325733^{y} = x\,.\,0{,}073747266 - 24{,}49998\,.\,0{,}073747266$$

und folgende Uebereinstimmung:

gemessen	berechnet	Fehler
$x_1 = 24{,}5$	24,49999	0
$x_2 = 26$	24,65	— 1,35
$x_3 = 28$	27,6303	— 0,3697
$x_4 = 30{,}5$	31,199	+ 0,699

Die Asymptotenabscisse beträgt 24,49998 in ccm-Einheit, 0,330708 procentisch ausgedrückt.

Für Chloroform erhält man bei diesem Versuche die Gleichung:

$$0{,}96564024^{y} = x\,.\,0{,}030306679 - 6{,}129114\,.\,0{,}030306679$$

und die Dosirungsfehler:

gemessen	berechnet	Differenz
$x_1 = 7$	6,66204	— 0,33796
$x_2 = 12$	13,997	+ 1,997
$x_3 = 19$	18,967	— 0,033
$x_4 = 28$	26,37	— 1,63

Die Asymptotenabscisse ist in ccm-Einheit b = 6,129114, procentisch b = 0,0129508.

Das Verhältniss der Asymptotenabscisse der Aethercurve zu derjenigen der Chloroformcurve ist bei diesem Doppelversuch wie 25,535 : 1, während der frühere Versuch ein Verhältniss von 22,612 : 1 ergab.

Ich habe nun schon bei den Blutversuchen S. 22 dargelegt, aus welchen Gründen man berechtigt ist, das Mittel aus diesen Verhältnisszahlen zu nehmen und zu versuchen, welche Uebereinstimmung mit den beobachteten Werthen bei der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen $\frac{b}{b} = \frac{22{,}612 + 25{,}535}{2} = \frac{24{,}073}{1}$ sich durch Rechnung erzielen lässt. Führt man dies aus, so kann man die Methode der kleinsten Quadrate für die Rechnung verwenden, und die beiden Unbekannten a^{-1} und m sind aus den Gleichungen zu bestimmen:

$$\log a^{-1} = \frac{n\,\Sigma\,^{1)}\,[y \log (x - b)] - \Sigma\, y\, \Sigma\, [\log (x - b)]}{n\, \Sigma\, (y^2) - (\Sigma\, y)^2}$$

$$\log m = \frac{\log a^{-1}\, \Sigma\, y - \Sigma \log (x - b)}{n}.$$

Für den ersten Doppelversuch erhalten wir dann folgende Formeln, für Aether:

$$0{,}9572\,204^y = x\, .\, 0{,}1001\,682 - 26{,}498\, .\, 0{,}1001\,682,$$

für Chloroform:

$$0{,}9775\,757^y = x\, .\, 0{,}03\,436\,534 - 7{,}20\,566\, .\, 0{,}03\,436\,534$$

und folgende Uebereinstimmung, für Aether:

gemessen	berechnet	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 26{,}5$	26,61347	+ 0,11347	0
$x_2 = 28{,}5$	28,47822	— 0,02178	— 0,848
$x_3 = 31$	31,1429	+ 0,1429	— 0,476
$x_4 = 34$	33,8491	— 0,1509	+ 0,35

für Chloroform:

gemessen	berechnet	Differenz	früherer Fehler
$x_1 = 8$	8,01410	+ 0,0141	+ 0,3049
$x_2 = 14$	13,77843	— 0,22157	— 0,4375
$x_3 = 22$	21,71166	— 0,28834	— 0,778
$x_4 = 32$	33,08756	+ 1,0875	+ 0,885

Doppelversuch II ergiebt unter der Annahme $\frac{b}{b} = \frac{24{,}073}{1}$ für Aether die Formel:

$$0{,}978\,963^y = x\, .\, 0{,}156\,563 - 24{,}4445\, .\, 0{,}156\,563,$$

für Chloroform:

$$0{,}9664\,122^y = x\, .\, 0{,}0362\,993 - 6{,}48\,665\, .\, 0{,}0362\,993$$

und folgende Dosirungsfehler, für Aether:

gemessen	berechnet	Differenz	früherer Fehler
24,5	24,499071	0	0
26	26,0619	+ 0,0619	— 1,35
28	28,522	+ 0,522	— 0,3697
30,5	29,5979	— 0,9021	+ 0,699

für Chloroform:

gemessen	berechnet	Differenz	früherer Fehler
7	6,97558	— 0,02442	— 0,33796
12	13,27485	+ 1,2748	+ 1,947
19	17,43865	— 1,56135	— 0,033
28	27,44765	— 0,55235	— 1,63

Der grösste Fehler, welcher bei den beiden Aetherversuchen vorkommt, beträgt procentisch ausgedrückt 0,012176 Proc., also nur wenig mehr als ein hundertstel Procent; bei den Chlorformversuchen

1) Σ = Summe.

ist der grösste Fehler = 0,003299 Proc., also ein wenig über drei tausendstel Procent. Auf Taf. IV, Fig. VII sind die Resultate dieser auf der Annahme eines Verhältnisses der Asymptotenabscissen = 24,073 : 1 basirten Rechnung durch ausgezogene Curven die gemachten Beobachtungsmittelwerthe durch Kreuze ausgedrückt.

Wir kommen also mit Hülfe der Rechnung zu einem ähnlichen Resultat für die Beziehung zwischen dem Procentgehalt des Respirationsmediums an wirksamer Substanz und der Intoxicationszeit wie bei den Blutversuchen, wo wir gleichfalls die Reactionszeit als eine Function der Dosis ansehen konnten.

In beiden Fällen gelangten wir dazu, aus unseren Beobachtungsreihen einen Dosenwerth ableiten zu können, welcher die Grenze bildet zwischen solchen Substanzmengen, die eine bestimmte Wirkung — bei den Blutkörperchen Auflösung des Protoplasma, bei den Fischchen Respirationsstillstand — noch hervorrufen, und solchen, welche in dieser Hinsicht überhaupt unwirksam sind. Ein solcher Grenzwerth liess sich sogar bei der Einwirkung von Chloralhydrat und Amylenhydrat auf die Respiration (vgl. S. 35 und 36) junger Fische constatiren, Substanzen, deren ungleichmässige Resorption es im Uebrigen fast völlig verhinderte, dass eine regelmässige Beziehung zwischen Dosis und Intoxicationszeit in Erscheinung trat. Der Minimalgehalt des Respirationsmedium an Aether, welcher der Theorie nach für ein Fischchen von mittlerer Lebensenergie überhaupt noch ein Aufhören der Kiemenbewegungen bewirken kann, ist aber etwa 24 Mal so gross, als der an Chloroform, das heisst, das letztere wirkt etwa 24 Mal so stark, als der Aether, und diese Verhältnisszahl bleibt für mehrere bei derselben Temperatur angestellte Versuche innerhalb der Fehlergrenze constant. Solche constante Verhältnisszahlen, die wir hier, wie bei den Blutversuchen (vgl. S. 28) specifische Intensitätszahlen nennen können, scheinen mir eine analoge Bedeutung, wie sie den constanten Verbindungsgewichten in der Chemie zukommt, in Bezug auf unsere physiologischen Reactionen zwischen dem lebenden Protoplasma und dem flüchtigen Alkyldevivat zu besitzen. Es sind einfach die Mengenverhältnisse unserer Substanzen, welche das Protoplasma der normal functionirenden Nervenzelle des Respirationscentrums in einen gleichsam labilen Zustand versetzen, in welchem jede weitere Concentrationszunahme in immer kürzeren Zeitintervallen die physiologische Thätigkeit vernichtet.

Hat die Dosis den Werth der Asymptotenabscisse, den man hier, wie bei den Blutversuchen als ein Maass für den Widerstand, welchen die Nervenzelle dem störenden toxischen Einfluss entgegensetzt,

ansehen und als Resistenzwerth bezeichnen könnte, überschritten, so entspricht jedem Zuwachs an wirksamer Substanz ein Zeitraum von bestimmter Grösse, nach welchem ein Aufhören der Athembewegungen für ein Fischchen von mittlerer Lebensenergie zu erwarten steht. Der Verlauf der so gebildeten Zeitdosencurve gleicht aber dem negativen Theil einer logarithmischen Linie. Bezeichnet man die um b, den Werth der Asymptotenabscisse, verminderten Dosen mit ξ, so ist die Gleichung dieser krummen Linie $a^{-y} = \xi m$ oder $y \log a^{-1} = \log \xi m$, d. h. in Worten: Zwei Intoxicationszeiten, y und y_2, verhalten sich wie die Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten Dosen.

Da wir nun davon ausgingen, den Wirkungsgrad, die Intensität der Giftwirkung, in Beziehung zur Dosis zu setzen, diesen Begriff aber als Intoxicationsgeschwindigkeit, also als eine Function der Intoxicationszeit, definirten, so hat man nur statt y in unsere obigen Gleichungen den Intensitätswerth $i = \frac{1}{y}$ einzuführen. Wir erhalten $\sqrt[i]{a^{-1}} = \xi m$ oder $\log a^{-1} = i \log \xi m$.

Das heisst: das Product aus den Intensitäten und den Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten Dosen bleibt constant, oder als Proportion ausgedrückt: Zwei Intensitäten verhalten sich umgekehrt als die Logarithmen der um b verminderten, mit m multiplicirten zugehörigen Dosen.

Einfacher als mit Hilfe dieser Formel gelangt man mit Hilfe der graphischen Darstellung zu einer Vorstellung von der rapiden Zunahme der Intensität gegenüber wachsenden Dosen.

Berechnet man, wie bei den Blutversuchen, die Intensitätswerthe in der Weise, dass man mit der Anzahl Minuten in 600 dividirt und bezeichnet jede der so gewonnenen Einheiten graphisch durch die Grösse eines Millimeters, so erkennt man auf Taf. IV, Fig. VII, dass die braun und grün gezeichneten Intensitätswerthe sich zu einer krummen Linie zusammenschliessen, welche, bei der Asymptote beginnend, der Abscisse die convexe Seite zuwendet. Eine gerade Linie, im Asymptotenpunkt beginnend und mit der Abscissenseite einen Winkel von bestimmter Grösse bildend, würde bedeuten, dass die Intensitätswerthe in demselben Verhältniss zunehmen, wie die um die Asymptotenabscisse verminderten Dosen. Eine convex aufsteigende Curve besagt, dass die Intensitäten rascher anwachsen, als es den verkürzten Dosen entspricht. So hat man beim zweiten Doppelver-

auch für Aether die Asymptotenabscisse gleich 24,4445 anzunehmen. Die Differenz aus Dosis minus Resistenzwerth beträgt demnach

$$\text{für } x = 26 \quad \xi_1 = 1,5555,$$
$$\text{für } x = 30,5 \quad \xi_2 = 6,0005.$$

Das Verhältniss beider ist fast wie 1 : 4. Dem entsprechen die Intensitätswerthe

$$i_1 = \frac{600}{64,6} = 9,2,$$
$$i_2 = \frac{600}{10,1} = 59,4.$$

Einem Verhältniss des über die Asymptotenabscisse hinausgehenden Dosenzuwachses wie 1 : 4 entspricht ein solches der Intensitäten wie 1 : 6,4. Die letzteren wachsen also schneller. Für Chloroform ergiebt derselbe Doppelversuch die Asymptotenabscisse b = 6,48665 ccm. Die zwei Dosenwerthe $x = 12$ und $x = 28$ übertreffen den Resistenzwerth um 5,51335, resp. 21,51335 ccm, wovon der letztere Werth 3,9 Mal so gross als der erstere. Die zugehörigen Intensitäten sind $\frac{600}{41} = 14,6$ und $\frac{600}{8} = 75$, $\frac{75}{14,6} = 5,1$. Einer Zunahme der um den Resistenzwerth verminderten Dosen auf den 3,9 fachen Betrag steht also eine Intensitätszunahme auf das 5,1 fache gegenüber. Weit progredienter ist die Zunahme der Intensitätswerthe gegenüber dem Anwachsen der Dosen, wenn man von allen theoretischen Erwägungen absieht und den Resistenzwerth, die Asymptotenabscisse, nicht in Abzug bringt. Unsere obigen Beispiele aus dem zweiten Doppelversuche zeigen dann für Aether eine Zunahme der Dosis von 26 ccm auf 30,5 ccm, also um ein Achtel, dabei wächst aber die Intensität um mehr als das Sechsfache, für Chloroform eine Vermehrung der Dosis um den 2⅓ so grossen Betrag, eine Zunahme der Intensität auf das 5,1 fache. Analogen Verhältnissen begegnen wir bei dem ersten Doppelversuch. Für Chloroform nimmt von $x = 8$ und $x = 32$ die Dosis um den vierfachen Betrag zu, während die zugehörigen Intensitäten sich verhalten wie $\frac{600}{158} : \frac{600}{5,2} = 3,8 : 115,4 = 1 : 30,3$.

Einer Steigerung der Dosis auf den vierfachen Betrag entspricht eine Steigerung der Intensität auf das Dreissigfache.

Wiederum wächst für Aether die Dosis von $x = 26,5$ bis $x = 34$ um etwas mehr als ein Drittel. Die Intensität steigt jedoch von $\frac{600}{102} = 5,88$ auf $\frac{600}{7} = 85,62$, also um das Vierzehneinhalbfache.

Zahlreiche analoge Beispiele könnte ich aus Versuchen, welche

ich hier nicht mittheile, anführen. Auch die beiden ersten, auf Taf. IV, Fig. VI graphisch dargestellten Versuche, wo für jede Dosis nur eine einzige Beobachtung der Intoxicationsdauer angestellt wurde, entsprechen durchaus einer ausserordentlich rapiden Zunahme der Intoxicationsgeschwindigkeit gegenüber wachsenden Concentrationen des Respirationsmediums.

III. Gilt dieselbe Gesetzmässigkeit auch für die Störungen der Respiration, welche Aether am Säugethier bewirkt, und welche Bedeutung besitzt sie für die Frage einer möglichst gefahrlosen Narkose?

Wäre es nun für irgend einen wissenschaftlichen oder sonstigen Zweck erforderlich, Chloroform und Aether auf Fischbrut einwirken zu lassen, ohne einen Stillstand der Respiration gewärtigen zu müssen, so würden die gemachten Erfahrungen dafür sprechen, dass eine genaue Bestimmung der angewandten Dosis, resp. der Concentration des umgebenden Mediums an wirksamer Substanz hierzu am vortheilhafteten sein würde, und zwar einfach deshalb, weil schon geringfügige Unterschiede in der angewandten Dosis gewaltige Differenzen in der Gefahr des Eintritts eines Athemstillstandes zur Folge haben. Würde sich aber das gefundene Gesetz über die rapide Zunahme der Gefahr mit wachsenden Dosen auf das Säugethier und den Menschen übertragen lassen, so würde derselbe Gesichtspunkt betreffs einer exacten Dosirung zur Vermeidung unerwünschter, vielleicht tödtlicher Störungen auch für die Einleitung der Narkose zu therapeutischen Zwecken gelten. Wenn wir nun auch wissen, dass unser Gesetz nicht allein für Kaltblüter gilt, sondern dass auch für die Blutkörperchen warmblütiger Thiere (Kälber) eine analoge Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad besteht, dass endlich auch die Koppe'sche Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin unserem Gesetze sich fügte, demnach auch der Mensch im speciellen Falle keine Ausnahmestellung einnimmt, so ist es doch für die Frage, auf welche Art und Weise man am zweckmässigsten verfährt, um bei der Narkose einen Stillstand der Respiration zu vermeiden, wünschenswerth, directe Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob dieser wichtige therapeutische Eingriff noch in das Bereich unserer Dosirungsgesetze fällt oder nicht. Die Verwendung der flüchtigen Narkotica für den Zweck der Narkose ist ja der Applicationsweise bei unseren Fischchenversuche durchaus analog. In beiden Fällen ist es das Respirationsmedium, bei der Narkose die Athemluft, bei unseren Fischchen das Wasser, in welchen sie schwimmen, was man mit dem wirk-

samen Stoff anreichert, und durch die Respirationsorgane, beim Menschen durch die Lungen, bei den Fischchen im Wesentlichen durch die Kiemen gelangt die Substanz zur Aufnahme in die Gewebe. Sollte sich da nicht zwischen der Concentration des flüchtigen Alkylderivates in der Athemluft und dem zeitlichen Verlaufe des Respirationsstillstandes eine gesetzmässige Bezeichnung empirisch feststellen lassen?

Obwohl nun über die verschiedenen Störungen und Gefahren bei der Narkose umfangreiche Einzelerfahrungen und Mittheilungen vorliegen, so dürfen wir dennoch keine nennenswerthe Hülfe für unseren Zweck hiervon erwarten, weil gerade das eine wichtigste Moment, dessen geringfügigste Schwankungen schon gewaltige Unterschiede in der Gefahr bei unseren Experimenten zur Folge hatten, nämlich die Dosis, resp. die Concentration des Respirationsmediums, in den Fällen der Narkose am Menschen unbekannt bleibt. Denn wenn man auch weiss, wie viel Aether oder Chloroform innerhalb einer bestimmten Zeit verbraucht wurde, so hat man doch keine Kenntniss davon, bis zu welchem Grade die Athemluft sich damit anreicherte, oder gar wie weit die Gewebe des Patienten sich sättigten, und wie viel davon im Operationsraum unbenutzt verflüchtigte. Die Narkose ist also vielleicht die einzige Form einer wichtigen Arzneianwendung, wo eine irgendwie exacte Bestimmung der Dosis unterbleibt, wo die Menge eingeathmeter wirksamer Substanz dem praktischen Urtheil des mehr oder weniger scharf beobachtenden und zweckmässig verfahrenden Leiters der Narkose überlassen wird, eine irgendwie sichere Schätzung der angewendeten Concentration aber unmöglich ist. Unter diesen Umständen giebt uns auch die umfangreichste Statistik, aus vielen Tausenden von Einzelfällen zusammengestellt, kein Urtheil, ob im gegebenen Falle ein während der Narkose eingetretener Respirationstod nur eine Folge individueller Disposition war oder durch ein unreines Präparat, also durch andere beigemengte, stark wirksame Körper hervorgerufen wurde, oder sich einfach daraus erklärt, dass eine etwas zu grosse Menge Substanz zugeführt wurde, welche mit Nothwendigkeit in kurzer Zeit die Athembewegung sistirte.

Um so werthvoller erscheinen daher Versuche am Säugethier [1]) (Katzen und Kaninchen), denen eine Athemluft von bestimmter, gleichbleibender Concentration zugeführt wurde. So unvollkommen auch die hierzu benutzten Apparate waren, — die dem Gasometerinhalt zu-

1) Spencer, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 407.

geführte Aethermenge und das aus der Analyse sich ergebende Resultat wichen erheblich von einander ab —, so wenig die Versuche auch in der Absicht unternommen wurden, eine Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad in Form eines scharf bestimmten Naturgesetzes etwa gar als mathematische Gleichung festzustellen, so ist doch die Uebereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Experimente eine auffallende.

Bei einem Gehalte der Athemluft von 1,5 Volumenprocent[1]) tritt nach 2stündiger Einwirkung nur ein hypnotischer Zustand, keine Narkose ein. Bei 2,5 Volumenprocent entsteht nur unvollständige Narkose. Bei 3,19—3,62 Volumenprocent kann die Narkose stundenlang ohne Beeinträchtigung der Respiration unterhalten werden. Bei 4,45 Volumenprocent wird die Athmung verlangsamt, bleibt aber regelmässig. Bei 6,0 Volumenprocent erfolgt binnen 8—10 Minuten Respirationsstillstand. Obwohl nun der Wirkungsgrad bei diesen Versuchen zum Theil in anderer Weise bestimmt ist, als mit dem Maass der reciproken Zeit, so macht doch eine einfache Ueberlegung das Eine ersichtlich, dass auch beim Säugethier die Gefahr eines Respirationsstillstandes weit rascher ansteigt, als es der Zunahme der Dosis entspricht. Denn erst bei 4,45 Volumenprocent liess sich eine Einwirkung auf die Respirationen in Form einer Verlangsamung derselben erkennen, und bei genügend langer Dauer der Beobachtung würde es wahrscheinlich auch hier zu einem Athemstillstand gekommen sein. Nimmt man an, die Athmung hätte schon nach einer Stunde sistirt und vergleicht damit die Wirkung von 6,0 Volumenprocent, welche schon in 8—10 Minuten Respirationsstillstand herbeiführten, so erhält man für die zweite, nur um ein Drittel grössere Dosis, eine Zunahme der Intoxicationsgeschwindigkeit, der Intensität, auf den sechs- bis siebeneinhalbfachen Betrag. Würde man aber in diesem Falle eine Intoxicationszeit von mehr als einer Stunde anzunehmen haben, so resultirte ein Anwachsen der Intensität auf einen noch höheren Werth. Ein analoges Ergebniss erhält man, wenn der Wirkungsgrad eines 3,19—3,62proc. Aetherluftgemenges zum Ausgangspunkt der Betrachtung genommen wird. Diese Dosen zeigten zwar während mehrstündiger Beobachtungsdauer keine störende Einwirkung auf die Respiration. Nichtsdestoweniger dürfen wir annehmen, dass nach einem noch längeren Zeitraum ein Stillstand der Respiration dennoch zu erwarten ist. Gesetzt, derselbe trat für diese Dosis nach 3 oder 4 Stunden ein, so ergiebt für 3 Stunden der

1) Meine Angaben beziehen sich auf Gewichtsprocente.

Vergleich mit dem Wirkungsgrade von 6,0 Volumenprocent eine Intensitätszunahme auf das achtzehn- bis zweiundzwanzigfache, für 4 Stunden auf das vierundzwanzig- bis dreissigfache, während die Dosis noch nicht einmal auf den doppelten Betrag angewachsen war. Wir kommen also bei dem Versuch, unser Maasssystem für den Wirkungsgrad, die Intoxicationsgeschwindigkeit, auf die Spencer'schen Experimente zu übertragen, zu dem Resultat, dass die rapide Intensitätszunahme, welche wir bei unseren Fischchen beobachteten, auch für die Einwirkung des Aethers auf das Respirationscentrum von Säugethieren zutrifft. Dieses unverhältnissmässig rapide Anwachsen der Wirkung bei dem Spencer'schen Versuche macht es aber einerseits wahrscheinlich, dass ein analoges Gesetz für die Respirationslösungen bei der Narkose von Säugethieren giltig ist, wie wir es für die Kiemenbewegungen von Fischen ableiten konnten, ja dass vielleicht auch beim Säugethier die schneller als die Dosis wachsende Intensität zum Theil darauf beruht, dass ein Resistenzwerth, eine Asymptotenabscisse vorhanden ist, um welche für den Zweck einer theoretischen Betrachtung die Dosis zu vermindern ist. Aus welcher Ursache nun aber auch das schnelle Anwachsen der Gefahr eines Respirationsstillstandes sich erklären lässt, jedenfalls sprechen diese Säugethierversuche dafür, dass das Problem einer möglichst gefahrlosen Narkose in der möglichst exacten Dosirung seine Lösung finden dürfte. Denn die Narkose mit Aether oder Chloroform bietet beim Säugethier und beim Menschen so wenig principielle Unterschiede, dass man berechtigt sein darf, die Erfahrungen Spencer's am Säugethier und damit auch jedenfalls unsere an Fischen nachgewiesene gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad auch für den Menschen als giltig anzusehen.

Ist dies aber der Fall, so muss selbst die rohe, empirische Erfahrung, welche sich nicht bemühte, die Concentration der Athemluft zu bestimmen, also ohne Kenntniss der näheren Bedingungen nur nach dem Erfolg urtheilte, dennoch dazu geführt haben, diejenige Methode der Narkose am meisten zu empfehlen, welche die Möglichkeit bietet, eine bestimmte Dosis einigermaassen constant innezuhalten. In Wirklichkeit bestehen aber die Vorzüge der vielempfohlenen Tropfmethode in nichts anderem als darin, dass sie verhindert, dass plötzlich zuviel wirksame Substanz in die Athemluft gelangt und dafür sorgt, dass die Concentration des Respirationsmedium während der Dauer der Narkose annähernd dieselbe bleibt.

Diese Ausführungen erscheinen zunächst ungünstig für den narkotisirenden Arzt, denn sie gehen dahin, dass man bei einer einge-

tretenen Störung der Respiration die Ursache grossentheils in dem Unvermögen des Leiters der Narkose zu suchen hat, richtig zu dosiren. Nichtsdestoweniger resultirt auch ein practisch günstiger Gesichtspunkt aus unserm Gesetz. Angenommen, der Leiter der Narkose beobachtete die ersten Störungen der Respiration, ein Langsameroder Unregelmässigerwerden der Athembewegungen, vielleicht die Vorläufer eines in kürzester Frist eintretenden Respirationsstillstandes, er entfernt die Maske, setzt damit den Gehalt an wirksamer Substanz in der Athemluft und weiterhin in den Geweben nur um einen kleinen Bruchtheil herab, so resultirt eine ganz beträchtliche Verminderung der Gefahr eines Respirationstodes, welche allein die Aufmerksamkeit und Beobachtungsgabe des Leiters der Narkose zu danken ist. Denn wie die Gefahr ausserordentlich ansteigt mit wachsenden Dosen, so sinkt sie mit Verminderung derselben ebenso rapide herab. Die beiden Punkte, Vermeidung eines Zuviel an wirksamer Substanz und scharfe Beobachtung des jeweiligen Zustandes des Patienten finden in unserm Dosirungsgesetz ihre theoretische Begründung, wie sie auch schon in der Praxis des Narkotisirens als wesentlich für ein gutes Gelingen erkannt wurden.

Ich möchte nun noch einen Punkt besprechen, nämlich, wieweit man berechtigt ist, die Intensität der Aether- und Chloroformwirkung, soweit sie sich auf den Stillstand der Respiration bezieht, und damit die Gefahr, welche dem Patienten von dieser Seite droht, nach dem Maasse von Stunden und Minuten, respective ihren reciproken Werthen zu messen. Wenn man von Stoffwechselwirkungen, Verfettungen und dergleichen nach Beendigung der Narkose auftretenden Störungen, respective Todesursachen absieht, so glaube ich, ist die reciproke Zeit nicht nur ein genauer Maassstab der Gefahr, weil er wirkliche Zahlenwerthe liefert, sondern auch ein zweckmässiger, weil man doch kaum von einem mehr oder weniger intensiven Respirationsstillstand sprechen kann, sondern nur von einem früher oder später eintretenden. Angenommen, wir wären darüber orientirt, nach welcher Zeit eine gewisse Concentration der Athemluft die Respirationsbewegungen aufhebt, so dürften wir getrost einen operativen Eingriff unternehmen, der voraussichtlich in dem halben oder dem vierten Theil der Zeit beendigt sein wird. Vielleicht gelten ähnliche gesetzmässige Beziehungen zwischen Zunahme der Dosis und Abnahme der Zeit, nach welcher Stillstand der Herzbewegung eintritt, auch für die Blutcirculation. In Bezug auf alle diese unter Umständen den Tod auf dem Operationstisch herbeiführenden Störungen der Narkose erscheint mir ein zeitliches Maass für ihre Intensität den Vorzug zu verdienen.

IV. Das Dosirungsgesetz und die moderne Theorie der Infectionskrankheiten.

Unsere bisherigen experimentellen Erfahrungen an Blutkörperchen vom Kalb und an jungen Fischen, ferner die Spencer'schen Säugethierversuche, endlich der Koppe'sche Vergiftungsfall mit wechselnden Dosen Digitoxin sprechen dafür, dass die verschiedenartigsten Einwirkungen fremder Körper auf lebende Protoplasmen in das Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes fallen, und es steht zu erwarten, dass weitere nach dieser Richtung unternommene experimentelle Untersuchungen gleichfalls zum Nachweis einer analogen gesetzmässigen Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad führen werden. Der rein empirischen, inductiven Methode der Forschung müssen natürlich alle weiteren Erfolge in der gedachten Richtung überlassen bleiben.

Nichtsdestoweniger scheint es mir erlaubt, vorbehaltlich späterer experimenteller Bestätigung, den entgegengesetzten Weg einzuschlagen, die deductive Methode der Betrachtung zu wählen, indem man von der Annahme ausgeht, unser Dosirungsgesetz wäre schon in so zahlreichen von einander sehr verschiedenen Fällen empirisch festgestellt, dass man nicht mehr zweifeln kann, für jede Substanz, welche mit dem Protoplasma in Reaction tritt, sei ein solcher Grenzwerth und eine zum Theil hierdurch bedingte mit steigenden Dosen rapide Zunahme der Intensität die Regel. Es wäre dann auf dieser Basis zu versuchen, ob sich durch die Anwendung unseres Gesetzes auf andere experimentell noch nicht durchforschte Gebiete zu einer theoretischen Erklärung einiger besonderen Erscheinungen gelangen lasse.

Die Pathologie, soweit sie die Lehre von den Infectionskrankheiten ist, erklärt die Krankheitssymptome gegenwärtig als hervorgerufen durch eine Vergiftung des Organismus mit toxischen Substanzen (Toxinen), welche durch den Lebensprocess von Mikroorganismen gebildet werden. Sie beweist dies damit, dass sie zeigt, wie auf künstlichen Nährböden von Bacterien erzeugte Producte Symptome im Thierexperiment hervorbringen, die denen der betreffenden Infectionskrankheit ähneln. Mit der weiteren Ausbildung dieser experimentellen Methode nähert sich die theoretische Betrachtung über das Wesen der Infectionskrankheiten mehr und mehr einer toxicologischen Forschung. Wesentliche Theile der Pathologie fallen damit in das Gebiet der Toxicologie.

Soll es da nicht gestattet sein, umgekehrt toxicologische Gesetze auf pathologische Gebiete zu übertragen, wenn auch nur zu dem Zweck, zu Untersuchungen in dieser Richtung anzuregen. Wenn wir

nun den Versuch machen, unser Dosirungsgesetz auf das Gebiet der toxicologischen Pathologie, wie man diese wissenschaftliche Richtung wohl mit Recht nennen könnte, zu übertragen, so wollen wir, um die Analogie mit unseren früheren Versuchen möglichst vollkommen zu machen, von der Annahme ausgehen, von den im Körper vorhandenen Mikroorganismen werde längere Zeit hindurch annähernd ebensoviel toxische Substanz producirt und in die Circulation übergeführt, wie aus dem Organismus ausgeschieden oder irgendwie unschädlich gemacht wird, so dass der Procentgehalt im Körper ziemlich constant bleibt. Das gewählte Beispiel sei aber zunächst ein solches allgemeinster Natur, wie es bei den meisten Infectionskrankheiten wiederkehrt. Es gälte etwa zu bestimmen: Wie lange muss ein Fiebertoxin, eine sogenannte pyrogene, temperaturerhöhende Substanz, in dieser oder jener Concentration im Blute vorhanden, auf die Centren der Temperaturregulation einwirken, damit überhaupt eine Steigerung der Körperwärme eintreten kann. Nehmen wir nun an, drei gleich widerstandsfähige Individuen wären inficirt, und die Procentgehalte resorbirten weder bereits ausgeschiedenen noch zerstörten Toxins verhielten sich wie 24 : 24,5 : 26, so ergiebt der Vergleich mit unserm Aetherversuch S. 41, dass 24 m Proc. pyroyene Substanz (der Werth m ist als Bruch zu denken), auch wenn sie sehr lange Zeit im Körper circuliren, überhaupt keine fiebererregende Wirkung äussern. 24,5 m würden fast 4 Stunden einwirken müssen, um zu dem Resultat einer Temperaturerhöhung zu führen, 26 m Fiebertoxin aber wenig mehr als eine Stunde.

Wir konnten unser Dosirungsgesetz nun auch auf solche Fälle übertragen, wo die Intensität der Giftwirkung sich nicht mit zeitlichem Maass bestimmen liess, sondern nach dem Grade der beobachteten Symptome geschätzt werden musste, wie zum Beispiel in dem Falle der Koppe'schen Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin. Dann würde unser Beispiel einer Einwirkung wechselnder Mengen pyrogenen Materials auf die Nervencentren der Temperaturregulation etwa so lauten: Individuum A. mit 24 m Proc. wirksamer Substanz in seinen Säften hat normale Temperatur, Individuum B. mit $^1/_{48}$ mehr pyrogener Substanz hat geringes Fieber, Individuum C. mit $^1/_{12}$ mehr als A hat die höchsten, gefährlichsten Fiebergrade.

Hätten wir andererseits eine Infectionskrankheit, wie z. B. die Cholera vor uns, so würde A. mit der geringsten Menge Choleratoxin im Körper überhaupt keine Symptome zeigen. B. mit der nächst höheren nur eine leichte Diarrhöe durchzumachen haben. C. endlich zeigt das charakteristische Bild der Cholera. Die geringfügig-

sten Unterschiede in der Menge Infectionsstoff haben die grössten Unterschiede in dem Symptomenbilde und in der Gefahr zur Folge.

Zu diesem Resultat kommen wir also, wenn wir annehmen, die Erfahrungen unserer Aetherversuche liessen sich direct übertragen auf die Wirkungen der Toxine in den Infectionskrankheiten. Von den beiden Componenten unseres Dosirungsgesetzes, dem Resistenzwerth, der Asymptotenabscisse, und der Function des Wirkungsgrades ausgedrückt durch die um die Asymptotenabscisse verminderte Dosis, ist die Existenz des ersteren des Resistenzwerthes für die Einwirkung der Toxine sowohl als für die von lebenden Mikroorganismen empirisch bereits genügend festgestellt. Denn selbst wenn wir von der einfachen practischen Erfahrung absehen, dass ein Abscess, welcher fiebererzeugendes Material enthält, erst eine gewisse Grösse haben muss, bis das betreffende Individuum darauf mit Fieber reagirt, so findet man auch beim Thierexperiment Toxindosen, die unwirksam bleiben und hat damit nothwendiger Weise für ein bestimmtes Toxin und ein bestimmtes Individuum einen Grenzwerth anzunehmen, wo der toxische Einfluss des Toxins und die Widerstandskraft des Organismus einander die Waage halten und eine Wirkung erst beginnen kann. Aber auch Mikroorganismen verhalten sich ganz anders, wenn sie dem lebenden Körper einverleibt, als wenn sie etwa in einen ihnen zusagenden Nährboden ausgesät werden. Während auf dem letzteren, wie es scheint, jeder lebenskräftige Keim gedeiht und seine specifische Art fortpflanzt, ist innerhalb der thierischen Organismen z. B. bei Inoculation ins subcutane Gewebe, in die Bauchhöhle u. s. w. eine Fortentwicklung an eine nicht zu kleine Menge bacterienhaltigen Subtrats geknüpft, während unterhalb einer gewissen Grenze die parasitischen Fremdlinge durch eine nicht weiter bekannte Fähigkeit der lebenden thierischen Zellen unschädlich gemacht und beseitigt werden. Dieser Unterschied in der Lebensthätigkeit der Bacterien innerhalb und ausserhalb des Organismus kann nur darauf beruhen, dass von Seiten der thierischen Zellen ein gewisses Hinderniss der Fortentwicklung der Mikroorganismen in den Weg gestellt wird, welches erst eine grössere Anzahl zu überwinden im Stande ist. Die Natur dieser Widerstandskraft, welche die lebenden Zellen einer fremden Einwirkung, sei sie nun toxischer oder parasitischer Natur, entgegensetzen, ist völlig unbekannt; ihre Grösse, die wir als Resistenzwerth oder Asymptotenabscisse bezeichneten, konnten wir für einige besonders einfache Fälle in relativen Maassen, in dem Procentgehalt der Lösung einer bestimmten Substanz ausdrücken.

Aus dieser Annahme von einem erweiterten Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes auch für das Gebiet der Infectionskrankheiten ergiebt sich als nächste, etwas überraschende Folgerung die Möglichkeit einer Infection ohne Symptome, d. h. ein Individuum hat weniger Ansteckungsstoff in sich aufgenommen, als seiner Widerstandsfähigkeit, seinem Resistenzwerth, entspricht, so dass es überhaupt zu keiner Einwirkung kommen kann.

Dieser neue Begriff besitzt aber für unsere Anschauungen über die Verbreitungsart der Infectionskrankheiten wesentliche Bedeutung.

Bei einer Epidemie, z. B. einer Cholera, wo von 100 unter den gleichen Verhältnissen lebenden Einwohnern eines befallenen Districtes nur etwa 4 und sehr selten mehr Individuen unter den für die betreffende Infectionskrankheit charakteristischen Erscheinungen erkranken, sollte man sich doch eigentlich darüber verwundern, dass nur so wenig Personen befallen werden, da man doch eine allen Bewohnern ziemlich gleichmässig zugängliche Infectionsquelle annehmen muss. Wollte man einfach die Principien der Wahrscheinlichkeitsrechnung hierauf anwenden, so würde erst ein Ergriffensein von mehr als 50 Procent der Bevölkerung für die Existenz eines Contagiums sprechen, das innerhalb eines Mediums, wie Wasser, Boden oder Luft, vorhanden, nothwendiger Weise auf alle Individuen einen mehr oder weniger grossen Einfluss ausübt. Diese Ueberlegung war es jedenfalls, welche einen Oesterlen[1]) mit veranlasste, eine Ansteckungsmöglichkeit überhaupt zu leugnen; anderseits suchte man aber diese Schwierigkeit, welche die Annahme eines allgemein verbreiteten Contagiums gegenüber der relativ geringen Anzahl der Erkrankungen bietet, mit der Einführung der beiden Begriffe Immunität und Krankheitsdisposition zu umgehen. In unserem Falle müsste man dann aber von 100 Individuen etwa 96 für relativ immun und nur 4 für disponirt zum Erkranken halten, und es würde mir fast wichtiger erscheinen, nach der Ursache der Krankheitsdisposition zu forschen, als nach dem specifischen Krankheitserreger, der bei normalen Menschen, worunter doch die 96 Procent, welche nicht erkranken, zu verstehen sind, kein Unheil anrichtet.

Ich glaube aber, man kann die Dinge besser und einfacher durch eine Anwendung unseres Dosirungsgesetzes erklären. Wenn eine bestimmte Infectionsquelle auch so allgemein mit allen Bewohnern in Berührung tritt, dass jeder einzelne etwas von dem infectiösen Material zugetheilt erhält, so sind doch geringe Unterschiede um ein

---

1) Die Seuchen. Tübingen 1873.

Achtundvierzigstel oder auch um ein Zwölftel gleich stark einwirkenden Materials von vornherein für die Antheile, welche die einzelnen Individuen davon aufnehmen, wahrscheinlich.

Um so geringe Unterschiede braucht aber, wenn wir die Erfahrungen unseres Aetherversuches auf dies pathologische Gebiet übertragen, die Menge Infectionsstoff zu sinken, um für ein gleich widerstandsfähiges Individuum schon wenig oder gar nicht wirksam zu werden. Uns interessiren nun aber hier die Fälle, welche eine Infection mit weniger Mikroorganismen erfuhren, als ihrer Widerstandsfähigkeit entsprach, und somit gar keine Symptome zeigten. Diese Leute rangiren unter den Reihen der Gesunden und sind doch z. B. bei einer Cholera fast ebenso befähigt, die ihren Darm passirenden Bacillen am anderen Orte auszustreuen, wie ein wirklich Erkrankter. Diese inficirten, aber anscheinend gesunden Personen sind vielleicht die hauptsächlichsten Verbreiter einer Infectionskrankheit, da sie gar nicht durch ihre Krankheit und nur wenig durch sanitätspolizeiliche Maassnahmen an einer Uebertragung der in ihrem Körper vorhandenen Keime in infectionsfreie Gegenden gehindert werden. Dass aber solche Individuen speciell bei der Cholera wirklich vorhanden sind, machen die Selbstversuche, die mit virulenten Kommabacillen angestellt wurden, sehr wahrscheinlich. Denn die betreffenden Forscher zeigten entweder keine oder nur geringfügige Krankheitssymptome, schieden aber lebensfähige Kommabacillen wiederum aus.

Giebt man aber die Richtigkeit unserer Annahme, nach der auch solche Individuen, welche keine Krankheitssymptome zeigen, unter Umständen ihren Mitmenschen gefährlich werden können, zu, so erscheint die theoretische Basis beim ersten Anblick für eine Verhütung von Infectionskrankheiten ungünstiger geworden zu sein. Denn man darf gar nichts erwarten von einer Absperrung und einer ärztlichen Untersuchung aller aus einem inficirten Bezirke übertretenden Personen, da mit Infectionsstoff behaftete, aber keine Krankheitszeichen aufweisende Individuen der Controle entschlüpfen. In Wirklichkeit lehrt aber unser Dosirungsgesetz, dass wir gar nicht nöthig haben, die Infectionsträger aus dem Bereich menschlicher Wohnungen vollständig zu entfernen oder zu vernichten, was mir auch durch die umfassendsten Maassregeln nicht ausführbar erscheint, sondern dass schon eine geringgradige Reduction der Menge infectiösen Materials eine erhebliche Herabsetzung des Intensitätsgrades der Epidemie zur Folge hat; gelingt es aber noch weiter, andauernd die Zahl der gefährlichen Keime auf einen bestimmten Betrag gleich dem Resistenzwerth des am wenigsten widerstandsfähigen Individuums herab-

zusetzen, der aber von einer Vernichtung der Krankheitsträger noch weit entfernt sein kann, so ist die Möglichkeit einer von gefährlichen Symptomen begleiteten Infection ausgeschlossen. Die rapide Verminderung der Gefahr mit der Abnahme der Krankheitserreger ist die glückliche Kehrseite der Medaille.

Die aus diesen theoretischen Betrachtungen sich ableitenden Principien, die Nutzlosigkeit der Absperrungsmaassregeln und die Vortheile einer schnellen Beseitigung alles infectiös verdächtigen Materials haben sich ja auch praktisch ausreichend bewährt.

V. Zusammenfassung und Schlussbemerkungen.

Wenn wir schliesslich unsere Resultate übersehen, so konnten wir in solchen Fällen das Dosirungsgesetz empirisch ableiten, in welchen die Resorption des giftigen Stoffes kein oder nur ein geringfügiges Hinderniss bereitete. Dies war aber dann der Fall:

1. Wenn wir die Einwirkung einer fremden Substanz auf protoplasmatische Gebilde von mikroskopischer Grösse untersuchten, deren ungeheure Oberfläche ausserordentlich zahlreiche Angriffspunkte für den störenden Einfluss eines wirksamen Körpers liefert, wie bei den Blutversuchen (s. S. 1—31).

2. Wenn wir flüchtige Substanzen wählten, welche von der Körperoberfläche zu dem Orte, wo sie ihre Wirkung ausüben, in einem so kurzen Zeitraum gelangen, dass kein wesentlicher Fehler entsteht, wie bei der Einwirkung von Chloroform und Aether auf junge Fische (s. S. 36—46) und auf Säugethiere (s. S. 47—49).

3. Für sehr giftige Körper, wo Unterschiede von einem Milligramm per os eingeführter Substanz schon beträchtliche Differenzen im Wirkungsgrad zur Folge haben können. Dies war, wie auf S. 6 und S. 31 ausgeführt wurde, bei der Koppe'schen Vergiftung mit wechselnden Dosen Digitoxin der Fall. Ist nämlich die Menge Substanz, welche bei Koppe einmal 1 mg, ein anderes Mal 2 mg betrug, so gering wie in dem angeführten Beispiel, so findet die Resorption aus dem Magendarmkanal und Ueberführung in die Gewebe bei der doppelten Dosis kaum ein wesentlich grösseres Hinderniss als bei der einfachen. Damit erreichen aber Differenzen in der Resorptionsgeschwindigkeit für verschiedene Dosen niemals einen solchen Grad, dass sie die gesetzmässige Beziehung zwischen Dosis und Wirkungsgrad zu verschleiern im Stande wären.

Darauf gestützt, dass es möglich war, das Geltungsbereich unseres Dosirungsgesetzes auch auf die Vergiftungen mit per os eingenommenen hochgiftigen Substanzen auszudehnen, konnten wir es wegen

Analogieschlüsse auf die Wirkung der gleichfalls zu den allerwirksamsten Substanzen gehöhrenden Toxine in Infectionskrankheiten zu machen. Hierüber S. 51—53. Die Uebertragung unserer toxikologischen Erfahrungen auf das pathologische Gebiet führten weiterhin zur Aufstellung des Begriffes einer Infection ohne Symptome, dessen mögliche Bedeutung für die Verhütung einer weiteren Ausbreitung von Infectionskrankheiten S. 54—56 besprochen wurde.

Anders liegen die Dinge bei weniger wirksamen Substanzen. Wollte man z. B. die Unterschiede im Wirkungsgrade von 1,0 und 2,0 per os eingegebenen Chloralhydrates feststellen, so würde man kaum zu dem Ergebniss gelangen, dass die Wirkung der doppelten Dosis 11- und mehrmal so stark ist als die der einfachen, wie man es beim Digitoxin annehmen musste. Denn hier hat die Resorption bei der höheren Dosis ein ganzes Gramm Substanz mehr zu bewältigen und sie wird zur Ueberführung dieser, um ein Gramm vermehrten Substanzmenge eines verhältnissmässig weit längeren Zeitraumes bedürfen, als ihn die tausendmal geringere Vermehrung der Dosis, die in dem Koppe'schen Falle nur 1 mg betrug, in Anspruch nahm. Während dieser zur Resorption nothwendigen, für die höhere Dosis wesentlich verlängerten Zeitraums arbeiten aber Ausscheidung und Veränderung der wirksamen Substanz in unwirksame oder schwach wirksame Körper (z. B. in Urochloralsäure), an einer Verminderung des Procentgehaltes in den Geweben, so dass in diesem Falle die doppelte Dosis gar nicht den doppelten Procentgehalt an wirksamer Substanz innerhalb der Körpersäfte herzustellen vermag, als die einfache. Auf der verlangsamten Resorption beruht also ein wesentlicher Schutz des Organismus von Vergiftungen, und sie ist es, welche vielleicht für viele Substanzen eine arzeneiliche Anwendung überhaupt erst ermöglicht. Dies gilt wohl für alle Intoxicationen, so weit sie nicht in die unter 1—3 besprochenen Kategorien fallen, am meisten bekanntlich für die Vergiftungen mit schweren Metallen.

In der Störung, welche Resorption, Ausscheidung und Veränderung des wirksamen Stoffes mit sich bringen, liegt die Ursache dafür, dass wir für den Zweck, unser Gesetz empirisch abzuleiten, den Begriff Dosis nicht definiren durften als die Substanzmenge, welche pro Kilo Körpergewicht eine bestimmte Veränderung hervorruft, dass wir dieselbe vielmehr als den constant bleibenden Procentgehalt an wirksamen Stoff innerhalb eines bestimmten Mediums, sei dies nun die Flüssigkeit, welche die Blutkörperchen umgiebt, wie bei den Blutversuchen, sei es die Concentration des Respirationsmediums, wie bei den Experimenten mit Fischbrut, bezeichneten.

Unser Gesetz lässt sich aber nun von zwei Gesichtspunkten aus betrachten. Erstens lieferte der Werth b, die Asymptotenabscisse, ein Maass für den mittleren Widerstand, welchen lebende Blutkörperchen ihrer Zerstörung durch Alkylderivate, Nervenzellen des Respirationscentrums von jungen Fischen der ihre normale Function vernichtender Wirkung von Aether und Chloroform entgegensetzen. Drückt man aber diese Grösse, den Resistenzwerth, wie sie bezeichnet wurde,

einmal in der Concentration an dieser ein anderes, Mal in dem Gehalt an jener wirksamen Substanz aus, so gelangt man für qualitativ gleich, nur quantitativ verschieden wirkende Körper zu Proportionalzahlen, specifischen Intensitätszahlen, welche für die Reactionen, die zwischen dem lebenden Protoplasma und der toxischen Substanz stattfinden, und in denen jedenfalls das Wesen der toxischen Processe besteht, eine ähnliche Bedeutung besitzen dürften, wie sie den Verbindungsgewichten in der Chemie zukommt. Vergleiche hierüber S. 26—28 und S. 43.

Zweitens gelangten wir zu dem Resultat einer gegenüber dem Anwachsen der zugehörigen Dosen unverhältnissmässig rapide zunehmenden Intensitätssteigerung. Dies Ergebniss besitzt insofern eine praktische Bedeutung, als es dazu nöthigt, bei der Anwendung leicht flüchtiger Körper, z. B. in der Narkose und bei der Verabreichung stark wirkender Arzeneimittel, soweit dies möglich ist, genau zu dosiren, weil ein geringes Zuviel schon die Gefahren eines störenden Zwischenfalls oder gar lebensgefährlichen Ereignisses unverhältnissmässig steigert. Diese rapide Intensitätszunahme konnten wir nachweisen

1. bei den Blutversuchen, vgl. S. 30—31,
2. bei der Koppe'schen Digitoxinvergiftung, vgl. S. 31,
3. bei der Einwirkung von Aether und Chloroform auf die Respirationsbewegungen von Fischbrut, vgl. S. 44—46,
4. bei den Spencer'schen Säugethierversuchen vgl. S. 48—49.

Der experimentelle Theil dieser Arbeit wurde in den pharmakologischen Instituten der Universitäten Marburg und Halle ausgeführt. Für die gütige Ueberlassung der wissenschaftlichen Hülfsmittel sage ich den Vorstehern dieser Institute, Herrn Prof. Meyer und Herrn Prof. Harnack meinen verbindlichen Dank.

INHALT.

Se

Chloralhydrat

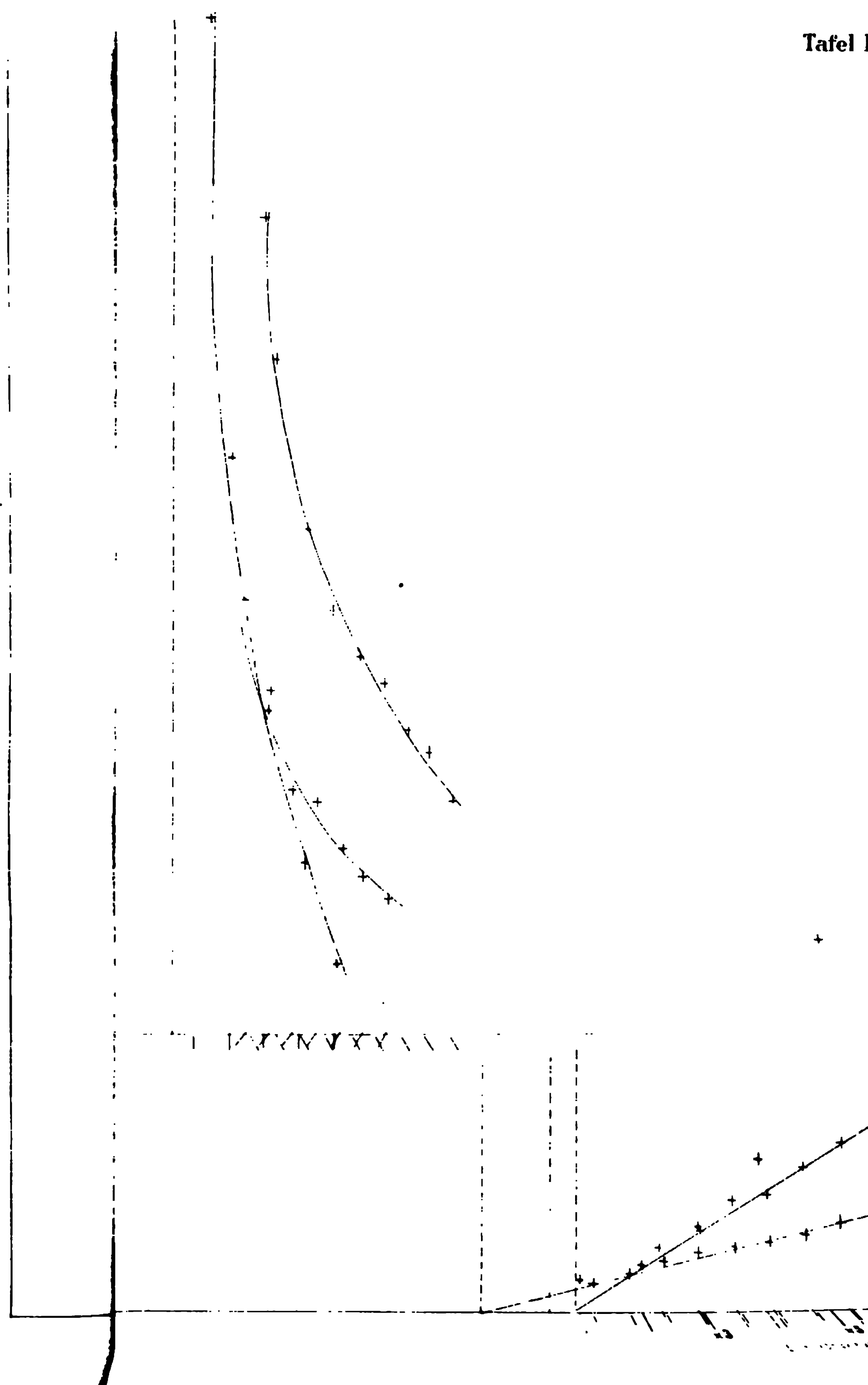
1mm Abscisse - 0.2

2mm Ordinate - 1 N

blaue Kreuze Reac

rothe Kreuze Reac

Tafel II



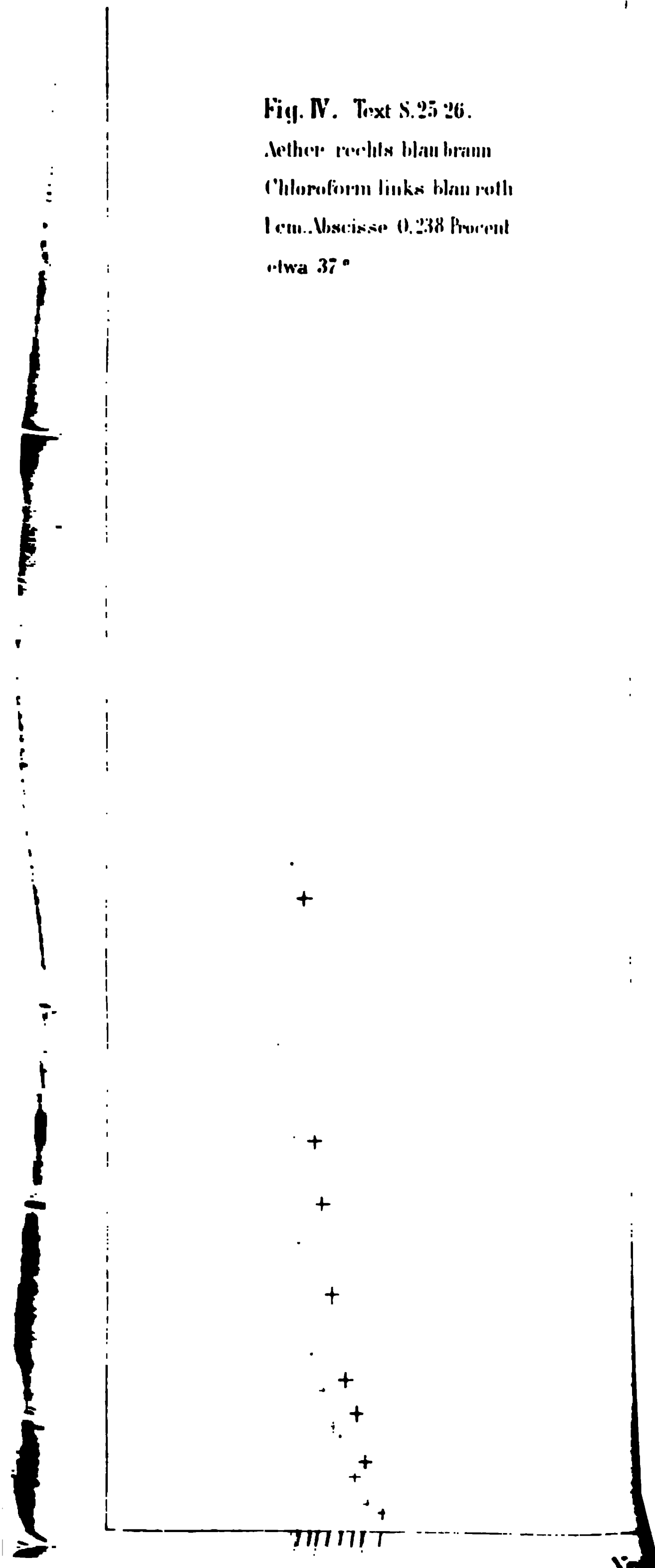


Fig. IV. Text S. 25 26.
Aether rechts blau braun
Chloroform links blau roth
1 cm. Abscisse 0,238 Procent
etwa 37°

